Iniziativa di comunicazione istituzionale in collaborazione con la Direzione Sanità Pubblica
www.regione.piemonte.it/sanita/sicuri

L'esposizione a chemioterapici antiblastici.

sicuri di essere sicuri

LA SICUREZZA PER GLI OPERATORI ASSISTENZIALI E SANITARI

L'esposizione
a chemioterapici
antiblastici.

L’esposizione a chemioterapici antiblastici.

Il presente testo è stato preparato e curato da:

Franca **Goffredo**
Servizio di Farmacia - Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro - Candiolo (TO)

Paolo **Bruni**
Direzione Sanitaria - Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro - Candiolo (TO)

Giuseppe **De Filippis**
Direzione Sanitaria - Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro - Candiolo (TO)

Claudia **Ferrero Poschetto**
Day Hospital Oncologico - Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino

Gian Mario **Giachino**, Alessandro **Baracco**, Silvano **Bontempi**, Giantommaso **Pagliaro**
U.O.A. Medicina Preventiva e del Lavoro - Ordine Mauriziano - Torino

Marco **Merlano**
U.O.A. Oncologia Medica - Ospedale S. Croce e Carle - Cuneo

Cesarina **Prandi**
Oncologia Medica - Ospedale di Biella

Indice

Documento elaborato dal Gruppo di Lavoro sulla Sicurezza in Oncologia, istituito dalla Commissione Oncologica Regionale della Regione Piemonte

Introduzione

Le tappe più importanti per quanto riguarda la prevenzione del rischio da esposizione ai farmaci chemioterapici antiblastici (CTA) in ambiente sanitario, possono sicuramente essere ricondotte, nel nostro paese, al Documento di Consenso del 1995 elaborato dal Gruppo di Lavoro ISPESL e al Documento di Linee Guida pubblicato sulla G.U. del 7.10.1999 che ne rappresenta in pratica l'atto istituzionale, essendosi ad esso fondamentalmente ispirato. Il Documento di Linee Guida rimane ad oggi il riferimento normativo più importante in materia. In attuazione alle indicazioni in esso contenute, alcune regioni, fra queste la Regione Lombardia, hanno a loro volta elaborato delle Linee Guida. Fra le Società Scientifiche, la Società Italiana dei Farmacisti Ospedalieri ha pubblicato le proprie Linee Guida relative agli aspetti farmacologici dell'allestimento delle terapie antiblastiche nel 1998. La manipolazione in sicurezza dei farmaci chemioterapici antiblastici si realizza fondamentalmente attraverso un approccio integrato fra i vari aspetti:

1. organizzativi/gestionali: fra questi risulta essere essenziale la centralizzazione delle attività di preparazione e somministrazione secondo quanto indicato dal Documento di Linee Guida. La centralizzazione di per sé non è risolutiva se non si accompagna ad adeguati interventi di tipo organizzativo. La scelta organizzativa è estremamente importante e poiché coinvolge in modo trasversale più servizi e figure professionali, dovrebbe essere concordata fra i diversi operatori interessati.
2. utilizzo di strumenti di protezione ambientali e individuali (cabine di sicurezza biologica, dispositivi di protezione individuali - DPI-)
3. adozione di procedure adeguate e corrette tecniche di preparazione e somministrazione anche con l'ausilio di dispositivi che garantiscano maggiore sicurezza. Le procedure sono l'elemento decisivo per la riuscita dei programmi di intervento
4. corretto smaltimento dei rifiuti
5. formazione del personale
6. sorveglianza sanitaria del personale esposto e registrazione dei dati di esposizione (per la promozione di studi

atti a quantificare il rischio occupazionale, risulta essenziale la registrazione dei dati di esposizione).

Apetti organizzativi e gestionali

La centralizzazione delle attività di preparazione e somministrazione rappresenta ancora oggi l'obiettivo a cui tendere per prevenire e controllare il rischio da esposizione ai farmaci CTA, in quanto: razionalizza le risorse (la centralizzazione delle attività permette, oltre che la riduzione dei costi, la standardizzazione delle procedure di preparazione e somministrazione ottimizzandole), riduce il numero delle persone esposte, permette di realizzare un maggiore controllo delle modalità di lavoro ed eventualmente di adottare interventi correttivi.

I farmaci CTA per le loro caratteristiche, devono essere:

1. prescritti da un medico specialista in materia
2. preparati e somministrati da personale che abbia ricevuto una formazione adeguata sugli effetti terapeutici e tossici sui pazienti, sulla potenziale tossicità nei confronti degli operatori.

Il Documento ISPESL del '95, indicava che l'Unità Farmaci Antitumorali fosse gestita per le rispettive competenze dai Servizi di Oncologia Medica ed Ematologia e dai Servizi di Farmacia. Il Gruppo Regionale di Lavoro per la Sicurezza in Oncologia istituito su mandato della Commissione Oncologica Regionale Piemontese (C.O.R.) ha ripreso queste raccomandazioni riportate in un documento da esso elaborato (vedi appendice).

Questo tipo di gestione comporta interventi organizzativi iniziali come:

- l'identificazione dei locali di preparazione e la loro ubicazione rispetto ai reparti (questa dovrebbe essere di preferenza vicina ai reparti di Day Hospital per i quali è necessario il maggiore rispetto dei tempi di consegna delle terapie, per ridurre il periodo di attesa per i pazienti)
- la messa a punto delle procedure di comunicazione farmacia/reparto (trasmissione della prescrizione)
- le modalità di consegna delle terapie
- la conoscenza delle abitudini prescrittive (tipologia dei protocolli utilizzati (alte dosi), tipologie delle patologie trattate, tipologie dei pazienti (se pazienti ambulatoriali o ricoverati) – organizzazione nei giorni festivi
- la standardizzazione dei protocolli (che non è in contrasto con la personalizzazione delle terapie per il paziente)
- la programmazione dell'attività
- l'identificazione del carico di lavoro (numero di preparati/die, tipologie dei farmaci) per la identificazione del personale

e degli spazi necessari

- la formazione del personale
- la stesura di linee guida e procedure interne
- l'identificazione e l'adozione di programmi software adeguati

Vale la pena ricordare che nella maggior parte dei paesi europei questo modello organizzativo è attuato da moltissimi anni e laddove (per esempio Grecia, Italia) esistono modelli organizzativi diversi, ci si sta comunque orientando in questo senso.

a. Parte prima: i chemioterapici antiblastici

I chemioterapici antiblastici sono farmaci che interagiscono con il DNA cellulare attraverso differenti modalità che tendono tutte al blocco della proliferazione e alla morte cellulare.

Il chemioterapici antiblastici sono classificabili all'interno di 6 categorie di farmaci (Tab. 1) proprio in base al loro meccanismo di azione.

Tab. 1. Classificazione dei chemioterapici antiblastici

1 Alchilanti

(es.: mostarde azotate, nitrosouree, azitidine, procarbazina, metilmelamina)

2 Complessi del platino

(es. cisplatino, carboplatino, oxaliplatino)

3 Antimetaboliti

- Antagonisti dell'acido folico
- Antagonisti delle purine
- Antagonisti delle pirimidine
- Nuovi antimetaboliti

(es. methotrexate, fluorouracile, citosina-arabinoside, MTA)

4 Alcaloidi di origine vegetale

(es. alcaloidi della vinca, taxani, epipodofillotossine, camptotecine)

5 Anitibiotici antitumorali

(es. antracicline, mitoxantrone)

6 Miscellanei

(es. L-asparaginasi, idrossiurea)

In questa parte si vogliono fornire alcune informazioni generiche sul meccanismo d'azione delle varie classi farmacologiche e dettagli sulla tossicità dei farmaci di più diffuso utilizzo nella pratica clinica oncologica.

1 Alchilanti

Rappresentano una delle classi più largamente diffusa nella pratica clinica. Questi farmaci, come il nome fa intuire, sono in grado di creare un legame covalente tra la forma attiva del farmaco e varie strutture nucleofile presenti in macromolecole biologiche, prima fra tutte, il DNA. L'alchilazione del DNA comporta la formazione di "ponti" (DNA cross-link). L'effetto più importante è la conseguente impossibilità di una corretta lettura del codice genico. A questo consegue l'attivazione dei meccanismi di riparazione che portano alla rottura del filamento al fine di escindere la base alchilata. Gli alchilanti, per il loro meccanismo d'azione sono tossici in qualunque fase del ciclo cellulare, compresa la fase G0. Questa loro caratteristica li rende simili alle radiazioni ionizzanti, per cui sono anche definiti come "farmaci radiomimetici". L'effetto principale si ha però in cellule in fase G1 ed S, fasi in cui la trascrizione risulta particolarmente vivace ed importante. Sono farmaci quindi più attivi in tessuti rapidamente proliferanti. Le cellule danneggiate, se non adeguatamente riparate, tendono ad accumularsi e morire in fase G2.

Nonostante la similitudine, esistono differenze importanti fra i vari alchilanti, che ne condizionano fra l'altro la tossicità.

Ciclofosfamide

La tossicità prevalente è a carico del sistema emopoietico, dove interessa tutte le linee di maturazione, ma in particolare quella granulocitaria. Può causare quindi profonde neutropenie. Altre tossicità importanti sono la nausea, il vomito e l'alopecia. L'escrezione dall'emuntorio renale di metaboliti attivi, può provocare cistite emorragica. Alle dosi terapeutiche comunemente impiegate in un Day Hospital, questa tossicità, che può essere molto grave, è facilmente prevenibile mantenendo una adeguata idratazione del paziente. Per dosi superiori a 1.5 gr/m^2, è necessaria una pre e post idratazione e l'uso di uroprotettori. La ciclofosfamide può anche provocare sindromi da inappropriata ritenzione idrica a livello dei tubuli renali. La sindrome si risolve spontaneamente in circa 24 ore, con l'eliminazione dei liquidi in eccesso. Più grave è la cardiotossicità che è stata osservata a dosi elevate (6 gr/m^2). È caratterizzata da un infarto miocardico generalizzato con emorragia interstiziale (cardite emorragica) ed è quasi sempre infausto. Infine il farmaco provoca atrofia gonadica. Nel naschio provoca azoospermia o oligospermia, che può essere rilevata anche a distanza di anni dall'esposizione, ma che non è sempre irreversibile. Nelle donne invece si assite all'amenorrea, che è più frequente nelle pazienti in età più avanzata e che è quasi sempre irreversibile.

Ifosfamide

La tossicità limitante di questo analogo della ciclofosfamide è la cistite emorragica. Inoltre il farmaco può provocare danni renali che sono dose-dipendenti e che possono portare alla comparsa di insufficienza renale. Nausea vomito ed alopecia sono sovrapponibili alla ciclofosfamide, mentre il danno ematologico è assai meno importante. Per dosi molto elevate (>5 gr/m^2 in singola somministrazione o >8mg/m^2 in 5 giorni) può comparire una grave neurotossicità che include segni di disfunzione cerebellare, ma anche disturbi ideativi.

2 Complessi del platino

Il meccanismo d'azione è dovuto al legame stabile di questi composti con il DNA, con la creazione di ponti inter ed intrafilamento. Il meccansimo è quindi sovrapponibile a quello degli alchilanti. Tuttavia l'azione dei composti del platino si estende anche al RNA, proteine ed altre molecole di importanza cruciale per la sopravvivenza della cellula.

Cisplatino

È il primo farmaco di questa famiglia e tutt'oggi il più utilizzato. Le tossicità più comuni includono:

- Nausea e vomito, frequenti e dose-dipendenti. Sono sia acuti (poche ore dalla somministrazione), sia tardivi (da 24 a 120 ore dalla terapia)
- Mielotossicità: l'effetto più pronunciato, di tipo cumulativo, è a carico delle piastrine, mentre l'effetto leucopenizzante è relativamente modesto.
- Nefrotossicità: ha un carattere progressivo ed è solo parzialmente reversibile. Il farmaco provoca un danno tubulare che può arrivare fino alla necrosi. Il danno si associa ad ipomagnesiemia, ipercreatininemia, iperazotemia e progressiva riduzione della clearance della creatinina con iperuricemia.
- Neurotossicità: è generalmente una neuropatia periferica dose dipendente. Insorge più rapidamente in soggetti anziani e debilitati o in pazienti pretrattati con farmaci a loro volta dotati di neurotossicità, o portatori di patologie associate a neuropatie (diabete). La neuropatia è di tipo sensitivo con tipica distribuzione a guanto o a calza. La neuropatia può essere particolarmente grave con interferenze nella motilità fine e nella deambulazione, può peggiorare per un certo tempo anche dopo l'interruzione del trattamento e persiste in maniera cronica o subcronica.
- L'ototossicità è una particolare neurotossicità che porta in circa il 10% dei pazienti ad una riduzione importante dell'udito. Sembra essere legata al picco plasmatico dopo la somministrazione ed è quindi più rara nelle somministrazioni refratte in 2-5 giorni.

Carboplatino

Rispetto al cisplatino risulta più spiccata la tossicità ematologica, in particolare sulle piastrine, mentre la neurotossicità compare solo per alte dosi, come quelle utilizzate nei regimi mieloablativi, mentre la nefrotossicità è, comparata a quella del cisplatino, trascurabile.

Oxaliplatino

La tossicità dose limitante è quella neurologica, che è una neuropatia periferica sensoriale cumulativa, lentamente reversibile. Si osservano principalmente parestesie agli arti inferiori e disestesie in regione periorale, esacerbate dal freddo. Non è evidente una tossicità renale, mentre anche la tossicità ematologica sembra più contenuta.

3 Antimetaboliti

Si tratta di sostanze a struttura analoga a quella dei metaboliti normali, col risultato che gli antimetaboliti antagonizzano l'azione dei metaboliti normali a livello del sito efettore. Ciò può portare al blocco di un sistema enzimatico od alla sintesi di composti inattivi.

Methotrexate (antagonisti dell'acido folico)

Il Methotrexate si lega alla deidrofolato reduttasi, impedendo la riduzione dell'acido diidrofolico a tretraidrofolico. La deplezione intracellulare di quest'ultimo si riflette sul metabolismo degli acidi nucleici, di cui rappresenta un coenzima fondamentale nella sintesi delle purine e del timidilato.

La tossicità si esercita principalmente a livello dei tessuti ad elevata proliferazione. Per questo il farmaco può provocare stomatiti anche gravi, diarrea (per disepitelizzazione della parete intestinale, leuco-piastrinopenia). Inoltre, poiché il farmaco viene espulso dall'emuntorio renale, ed ha una bassa solubilità in ambienti acidi, può provocare una grave nefrotossicità, per precipitazione e necrosi tubulare.

Fluorouracile (analoghi delle purine)

È un analogo dell'uracile che viene convertito in vivo in due metaboliti entrambi attivi (5-FdUMP e 5-FUTP). Il meccansimo d'azione dominante viene attribuito al 5-FdUMP che blocca la timidilato sintetasi, con arresto della sintesi di timidina e quindi di DNA. Il 5-FUTP colpisce invece il RNA agendo da substrato fraudolento della RNA polimerasi. La tossicità è simile a quella descritta per il Methotrexate, salvo l'assenza di nefrotossicità e la comparsa di tossicità cutanea caraterizzata da dermatite, iperpigmentazione ed alopecia.

Una rara ma grave tossicità del fluorouracile è quella cardiaca, con la comparsa di un dolore precordiale di tipo stenocardico. Occasionalmente sono stati segnalati infarti miocardici in corso di terapia, ed il rischio sembra maggiore per l'uso del bolo endovenoso rispetto all'infusione continua.

Gemcitabina (analoghi delle pirimidine)

Il farmaco viene attivato a livello cellulare con la formazione di composti intermedi attivi. La gemcitabina difosfato e la gemcitabina trifosfato. La prima blocca la ribonucleotide reduttasi, con deplezione dei desossiribonucleotidi, necessari per la sintesi del DNA; la seconda rappresenta una base fraudolenta per la DNA polimerasi, con conseguente arresto della sintesi del DNA.

La tossicità della gemcitabina è modesta sia a livello midollare, sia a livello gastro-enterico. Solo nell'1% dei pazienti si è osservato un broncospasmo con neecssità di terapia sistemica.

4 Alcaloidi di origine vegetale

La caratteristica comune di queste sostanze è la capacità di legarsi con la tubulina ed interferire quindi con la formazione del fuso mitotico. Non sempre questo effetto è la principale causa di citotossicità: per esempio nel caso delle epipodofillotossine questo effetto non sembra rivestire alcun ruolo nel loro effetto citotossico.

Vinorelbina

Il farmaco interferisce con la sintesi e la funzione dei micortubuli. Il meccanismo d'azione è quindi lo stesso degli altri alcaloidi della vinca, ma si differenzia per la maggiore liposolubilità. Da un punto di vista clinico si differenzia sostanzialmente sia per lo spettro di attività, sia per la tossicità.

La tossicità dose-limitante è rappresentata dalla neutropenia, ma sono presenti anche altre tossicità, fra cui una neurotossicità (parestesie, iperestesie e stipsi), tossicità gastroenterica (nausea vomito e diarrea), dolori muscolari.

La formulazione endovenosa è particolarmente fastidiosa per la frequenza di flebiti superficiali chimiche anche molto estese e dolorose

Etoposide (VP-16)

Il principale meccanismo d'azione è collegato al blocco della topoisomerasi II che svolge un ruolo fondamentale nella rottura e ricostituzione del filamento di DNA nella fase di lettura del codice genetico. In presenza del farmaco,

enzima e DNA formano un complesso stabile che impedisce la ricostituzione del filamento. Gli effetti collaterali dominanti sono rappresentati da nausea, vomito e leucopenia. Altri disturbi, molto meno frequenti, sono rappresentati da stomatite, flebite, febbre e brividi.

Paclitaxel

Il farmaco si lega ai microtubuli, determinando alterazioni della funzione fisiologica della tubulina (motilità cellulare, separazione del fuso mitotico, sintesi proteica), comportando un arresto cellulare in fase M. La tossicità, a parte reazioni di ipersensibilità, molto frequentemente concentrate all'atto della prima somministrazione del farmaco ed evidente spesso entro i primi 10 minuti di infusione, è a carico del sistema emopoietico, del sistema nervoso e delle mucose. Si assiste infatti a neutropenia anche profonda ma di breve durata, a neuropatie periferiche, reversibili, cumulative, dose-dipendente ed a stomatiti e mucositi. Si osservano inoltre tossicità neuromuscolare, che può essere intensa e dose-limitante, alopecia e carditossicità. Quest'ultima è caratterizzata da bradicardia transitoria, che in rari casi può arrivare al blocco A-V o a blocchi di branca. Le manifestazioni cardiotossiche sono rare e generalmente irrelevanti, ma possono assumere un significato maggiore se il farmaco è associato ad antracicline. È stata osservata una incidenza di scompenso cardiaco pari al 20% dei pazienti trattati con associazione di paclitaxel ed adriamicina a dosi superiori a 400 mg/m^2.

Docetaxel

Il meccansimo d'azione di questo analogo semisintetico del paclitaxel è molto simile a quello del paclitaxel, ma sembra che l'azione citotossica si esplichi anche a livello della fase S. La tossicità comprende reazioni da ipersensibilità, neutropenia, neuropatia periferica e stomatiti, come descritte per il paclitaxel. Inoltre però esiste una tossicità cutanea ed ungueale anche grave nel 10-12% dei casi ed una importante sindrome da ritenzione di fluidi, cumulativa, lentamente reversibile, responsiva ai diuretici.

Topotecan e CPT-11

Derivano da un progenitore comune, la camptotecina, che agisce inibendo l'enzima topoisomerasi I. Questo enzima si differenzia dalla topoisomerasi II perché agisce su un singolo filamento di DNA e non sulla coppia. La principale tossicità è la neutropenia, reversibile e non cumulativa, ma che può essere, nel caso del topotecan, associata a piastrinopenia e di lunga durata. Il CPT-11 è anche gravato da una sindrome colinergica, caratterizzata da sudorazione, crampi addominali, diarrea; meno frequenti sono i disturbi oculari, la salivazione e la bradicardia.

Oltre alla diarrea acuta, il farmaco può indurre una diarrea tardiva, più importante.

5 Antibiotici antitumorali

La classe più utilizzata è quella delle antracicline. Il meccanismo d'azione non è definitivamente stabilito, ma sembra che il ruolo principale sia svolto dalla formazione di radicali liberi, che portano la cellula alla morte attraverso diverse via fra le quali è riconosciuta la perossidazione dei lipidi di membrana.

Adriamicina

Gli effetti collaterali principali includono la depressione midollare, la stomatite, la nausea ed il vomito e l'alopecia. L'effetto più pericoloso è però la cardiotossicità che è dose cumulativa dipendente e che si manifesta come scompenso cardiocircolatorio tipicamente non sensibile ai trattamenti, invalidante, che può essere aggravato dalla contemporanea somministrazione di altri farmaci cardiotossici quali la ciclofosfamide od il paclitaxel. La valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra è un parametro importante perché la sua riduzione precede le manifestazioni cliniche. L'incidenza di cardiomiopatia da antraciclina è elevatissima per dosaggi cumulativi superiori a 550 mg/m^2, dose considerata quindi la massima utilizzabile. Tale dose si riduce in presenza di contemporaneo trattamento con ciclofosfamide o taxolo. L'analogo *epirubicina* è stato sviluppato proprio nel tentativo di minimizzare la cardiotossicità da adriamicina pur mantenendo la notevole attività antitumorale. Sembra effettivamente che questo obiettivo sia stato in parte raggiunto forse attraverso ad una più veloce clearance plasmatica. L'analogo è tuttavia ancora cardiotossico, ma l'effetto cumulativo sembra spostato a dosi equivalenti maggiori.

Mitomicina C

Questo farmaco ha meccanismi di azione differenti in presenza od in assenza di ossigeno, per cui rappresenta uno dei pochi farmaci attivi comunque anche in situazioni di ipossia. Tuttavia, il solo meccanismo noto è quello in presenza di ossigeno, caratterizzato dalla formazione di radicali liberi.

La tossicità dose-limitante è legata alla mielodepressione, in genere prolungata ed indirizzata a tutte le linee di maturazione (pancitopenia). Altri effetti collaterali sono rappresentati da nausea, vomito, diarrea, anoressia, stomatite. Fra le tossicità rare va ricordata una polmonite interstiziale simile a quella indotta dalla radioterapia e che può rispondere alla terapia steroidea.

6 Miscellanei

Rappresentano una serie di farmaci che non rientrano in alcuna delle classi precedentemente descritte.

Idrossiurea

Il farmaco inibisce la ribonucleotide reduttasi, necessaria per la conversione dei ribonucleotidi difosfati nei desossiribonucleotidi, necessari per la sintesi del DNA. La tossicità limitante è rappresentata dalla mielodepressione, ed i disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, stomatite.

b. Parte seconda: principi di chemioterapia antiblastica

Le neoplasie umane solide tendono a svilupparsi attraverso un insieme di eventi che provocano profonde alterazioni nel genoma cellulare (mutazioni, attivazione di protooncogeni, perdita o riattivazione di funzioni cellulari...). Al termine del processo cancerogenico, la cellula neoplastica ha così recuperato funzioni che le permettono di: essere immortalizzata e moltiplicarsi all'infinito, bloccare l'apoptosi, essere in grado di aderire alla membrana basale, dissolverla, muoversi, produrre fattori di crescita autocrini, od amplificare i recettori per i fattori di crescita esocrini, indurre la neo-angiogenesi necessaria allo sviluppo della massa neoplastica etc.

La chemioterapia antiblastica è nata con l'obiettivo di colpire l'effetto cellulare più evidente e noto da più tempo: la moltiplicazione cellulare incontrollata.

Conseguentemente, i farmaci antineoplastici con attività citotossica esercitano principalmente un danno sui meccanismi di sintesi, replicazione e traduzione del patrimonio genico, e l'attività risulta in larga misura influenzata dalla fase del ciclo cellulare. È una regola generica ma condivisa che le neoplasie con più alta frazione di crescita siano maggiormente sensibili alla chemioterapia antiblastica, mentre l'attività si riduce man mano che si espande il compartimento delle cellule non ciclanti (G0).

I chemioterapici inducono, attraverso il danno prodotto una serie di eventi, non tutti utili: certamente utili risultano la morte cellulare per tossicità diretta, l'induzione dell'apoptosi, l'arresto replicativo; tuttavia non sempre il danno si associa alla morte cellulare, e nelle cellule in grado di riparare il danno subito, si assiste alla comparsa di mutazioni. Da queste, per selezione naturale, si può arrivare a cloni cellulari più aggressivi e resistenti alle terapie. Come abbiamo visto nella prima parte di questo capitolo, i meccanismi attraverso i quali i chemioterapici inducono il danno sono differenti, e questa osservazione, insieme alle differenze nella tossicità clinica, sono alla base delle associazioni di farmaci (polichemioterapia).

Fattori basilari nella chemioterapia sono che i farmaci chemioterapici richiedono somministrazioni ripetute e distanziate da intervalli necessari per il recupero dei tessuti sani; che l'intensità di dose è un fattore determinante l'esito del trattamento; che la massa neoplastica è un fattore determinante nel raggiungimento della guarigione, che è oggi possibile in una limitata percentuali di casi trattati con sola chemioterapia. Per questo motivo, teoricamente, la migliore situazione in cui impiegare la chemioterapia è quella con malattia microscopica. Questa situazione si ha frequentemente dopo exeresi di una neoplasia già localmente avanzata, che non abbia evidenza clinica di disseminazione metastatica, ma che, in base al numero di recidive di malattia osservate in casistiche simili, abbia altissime probabilità di presentare malattia micrometastatica. Questo approccio viene definito "adiuvante" perché destinato a consolidare il risultato della terapia locale.

L'obiettivo della chemioterapia adiuvante è sempre la guarigione del paziente. Poiché l'obiettivo è così importante, l'intensità della dose deve essere mantenuta anche a prezzo di tossicità importanti. Purtroppo, in questo caso non esistono indicatori intermedi di attività, ovvero non abbiamo la possibilità di misurare masse preesistenti per valutare l'attività della terapia. L'efficacia del trattamento viene valutata sulla base del tempo alla comparsa di metastasi (disease free survival) e della sopravvivenza assoluta. Anche la durata della terapia adiuvante è difficile da stabilire e viene decisa sulla base di studi prospettici.

Ad oggi, la chemioterapia adiuvante ha dimostrato di aumentare il numero dei pazienti guariti in alcune neoplasie (es. adenocarcinoma della mammella, del colon e dell'ovaio) è ancora controversa nei tumori del polmone non a piccole cellule, della vescica e dello stomaco. È sperimetale in altre situazioni.

Quando la malattia si presenta in stadio avanzato o diffuso, tanto da rendere impossibile il trattamento locale con intenti radicali, la chemioterapia viene utilizzata con finalità palliative. In questo caso l'obiettivo è la riduzione della malattia della massima durata possibile, con i conseguenti vantaggi sul controllo dei sintomi e, possibilmente sulla sopravvivenza. La sua validità si misura in termini di risposte obiettivi, sopravvivenza e palliazione dei sintomi. Poiché lo scopo del trattamento in questo caso è la qualità di vita del paziente, non è più accettabile una tossicità che la riduca, e le dosi dei farmaci possono essere aggiustate tenendo conto di questo fattore. Inoltre, la possibilità di misurare l'attività della chemioterapia su lesioni evidenti, permette l'interruzione precoce di trattamenti non attivi. Per contro, il trattamento va proseguito fino ai dosaggi cumulativi massimi tollerabili od al raggiungimento della risposta massima.

Nel comparto sanitario l'utilizzo della categoria dei farmaci CTA ha assunto, negli ultimi anni, in funzione della diffusione del loro impiego e dell'ampliamento dei principi farmacologici che compongono il gruppo, il connotato di rischio professionale per gli operatori coinvolti nel loro utilizzo. Ovviamente la densità di questo rischio è diversa nelle varie fasi operative che ne modulano l'impiego, dalla preparazione sino allo smaltimento, ivi inclusi i vari momenti di assistenza diretta al malato, ed è regolata dai consolidati principi della tossicologia occupazionale.

In linea puramente generale si può ammettere una condizione di potenziale esposizione quando si realizzano le condizioni per un possibile assorbimento del farmaco, da parte dell'operatore professionale, attraverso le vie di penetrazione (1) respiratoria (per inalazione di aerosol), (2) cutanea (per diretto contatto con l'apparato tegumentario e le mucose superficiali), (3) ingestiva (per introduzione di cibi o bevande contaminati presenti nelle aree di preparazione). È evidente che si tratta, per tutte le possibili modalità di esposizione, di condizioni che debbono e possono essere evitate con opportuni accorgimenti tecnico-organizzativi che impediscano l'evento accidentale, quale l'imbrattamento della cute, o l'abitudine impropria (conservare alimenti in tali aree di lavoro).

Nella dimensione del rischio da farmaci da CTA è infatti assente la modalità più insidiosa e difficilmente prevenibile della esposizione ad agenti chimici: quella dello spontaneo rilascio in aria ambiente di una frazione aerodispersa dell'agente per cambiamento di stato fisico, da solido/liquido a gassoso, alle normali condizioni di temperatura e pressione atmosferica. Ad oggi la contaminazione professionale è documentata per ciclofosfamide, methotrexate e platino. In ogni caso la quantità di farmaco che può essere assorbita per ogni singolo evento espositivo è certamente minima. L'operatore professionale può peraltro permanere in una condizione di potenziale esposizione per un lungo periodo e a molteplici principi farmacologici in funzione del suo percorso professionale personale e del contesto lavorativo specifico. Per quanto riguarda il rischio mutageno, studi prospettici hanno documentato la positività dei test di mutagenicità negli operatori professionali esposti agli antiblastici, pur dovendosi riconoscere la scarsa specificità di tale test in tossicologia occupazionale e la loro scarsa rappresentatività nella prospettiva della definizione del rischio effettivo per la salute umana. Hanno, altresì, documentato la significativa riduzione dell'esposizione dopo l'istituzione di misure protettive ambientali e individuali. Tuttavia, è norma di prudenza allontanare operatrici in gravidanza dalle aree a rischio anche solo potenziali di esposizione accidentale. Per quanto riguarda la cancerogenicità, benchè questa sia stata accertata per molti farmaci antiblastici su sistemi sperimentali ed anche su pazienti lungosopravviventi, non esistono al momento dati neppure di

probabilità sull’effetto cancerogeno in operatori sanitari addetti alla loro manipolazione.

In assenza di dati epidemiologici certi ed affidabili, relativi al personale professionalmente esposto a chemioterapici antiblastici, non è possibile definire con precisione e sicurezza gli effetti derivanti dall'esposizione a questi farmaci. Pertanto, le conoscenze e le ipotesi sui rischi conseguenti alla esposizione si possono derivare facendo necessariamente riferimento alle reazioni osservate nei pazienti trattati con questi farmaci. In generale, infatti, gli effetti che si potrebbero manifestare nei soggetti professionalmente esposti ai farmaci citostatici sono qualitativamente analoghi a quelli che si possono riscontrare nei pazienti trattati tenendo, tuttavia, ben presente che per il lavoratore l’entità dell'esposizione e quindi del rischio è sicuramente differente. Infatti le dosi che potenzialmente possono essere assorbite dagli addetti sono di gran lunga inferiori rispetto a quelle utilizzate in terapia, e questo anche considerando il fatto che l’esposizione potenziale può protrarsi per lungo tempo nel corso della vita lavorativa.

Inoltre, va ricordato che l'esistenza del rischio va sostanzialmente ammessa quando ricorrano condizioni di non adeguata protezione nella preparazione, manipolazione e somministrazione di questi prodotti.

Nei soggetti professionalmente esposti le possibili conseguenze possono essere classificate in 3 gruppi:

- Effetti acuti e cronici non neoplastici;
- Rischio cancerogeno;
- Rischio riproduttivo.

a. Effetti acuti e cronici non neoplastici

Nel personale esposto a chemioterapici antiblastici, soprattutto gli alchilanti, si possono manifestare fenomeni irritativi, vescicanti e allergizzanti, prevalentemente a carico della cute e delle mucose, in particolare orofaringee e nasali. Tali effetti consistono in arrossamenti cutanei, prurito, edema delle mucose, eruzioni orticarioidi, a volte ulcere necrotiche. Segni di reazione allergica possono essere: edema palpebrale, comparsa di nausea e dispnea asmatiforme. Questi effetti sono stati segnalati in esposti a cisplatino e bleomicina dove, a seguito di esposizioni acute molto rilevanti, è stata registrata anche la comparsa di edema della glottide.

Altri fenomeni segnalati molto sporadicamente sono: cefalea, vomito, vertigini, alopecia ed iperpigmentazione cutanea.

In genere questi effetti si sono manifestati in addetti alla preparazione e somministrazione che operavano in totale assenza di protezioni ambientali ed individuali.

Effetti di tipo sistemico, quali danno a carico del sistema emopoietico (anemia, leucopenia, aplasia midollare), del cuore (miocardiosclerosi), del polmone (fibrosi), dell'apparato uditivo, del fegato, del pancreas, del rene, delle gonadi, descritti in pazienti trattati con chemioterapici antiblastici non sono mai stati segnalati in addetti alla preparazione e somministrazione.

b. Rischio cancerogeno

I dati relativi all'incidenza di tumori o alla mortalità nel personale sanitario che manipola chemioterapici antiblastici fino ad oggi disponibili sono relativamente pochi e, quindi, insufficienti per concludere che questi gruppi lavorativi sono a maggior rischio di sviluppare neoplasie. I dati disponibili derivano da studi svolti in anni recenti da autori scandinavi e nel loro complesso sembrano indicare un aumento del rischio cancerogeno per i tumori del sistema emopoietico, in particolare forme leucemiche. L'aspetto più debole di questi studi è che riguardano soggetti per i quali l'avvenuta esposizione non è sufficientemente caratterizzata, cioè non è sufficientemente documentato in quali condizioni di protezione i lavoratori esaminati si trovavano ad operare.

c. Rischio riproduttivo

Numerosi sono gli studi relativi al rischio riproduttivo derivante dalla manipolazione di chemioterapici antiblastici. In genere questi studi suggeriscono l'esistenza di una associazione causale tra manipolazione e danni riproduttivi, in particolare per quanto riguarda una aumentata abortività. Questo aumentato rischio è stato valutato in soggetti per i quali l'avvenuta esposizione è ben documentata ed è stato rilevato nel personale femminile che aveva manipolato questi farmaci in assenza di misure adeguate di protezione nel primo periodo della gravidanza. Dalla letteratura scientifica emerge anche un rischio teratogeno, cioè la comparsa di malformazioni per la prole. Tali dati si ricavano da studi perlopiù relativi a periodi non recenti ed hanno dato un significativo contributo all'adozioni di misure preventive e protettive sempre più efficaci, attuate negli anni seguenti. A conferma di questo fatto è l'alto tasso di negatività ottenuto negli studi pubblicati successivamente.

a. Il controllo ambientale

Nel personale ospedaliero l'esposizione ai chemioterapici antiblastici si può verificare fondamentalmente attraverso due vie, cutanea e respiratoria.

Poiché gli addetti possono essere esposti ad un ampio spettro di sostanze è necessario innanzitutto individuare la sostanza che si vuole monitorare. Una possibile soluzione potrebbe essere quella di considerare il prodotto o i prodotti di uso più frequente utilizzandoli come indicatori o markers di esposizione.

Dai dati della letteratura scientifica si evidenzia che il monitoraggio ambientale dell'esposizione ai chemioterapici antiblastici nel personale ospedaliero è stato attuato nei confronti di pochi farmaci (ciclofosfamide, metotressato, 5-fluorouracile) mediante campionamento dell'aria, su wipe tests e su guanti.

Il campionamento in aria può essere:

1. personale (posto convenzionalmente al colletto del camice dell'operatore), per valutare l'aerodispersione dei principi attivi vicini alle zone respiratorie dell'operatore;
2. da postazione fissa. In questo caso il campionatore può essere collocato o in centro ambiente per valutare l'aerodispersione diffusa nell'ambiente di lavoro, oppure all'uscita del filtro cappa per la verifica del sistema di filtrazione della cappa.

I wipe tests sono campionamenti in area cappa che consentono di determinare il livello di contaminazione da parte dei chemioterapici sul piano di lavoro, sul vetro e sulle pareti laterali della cappa.

L'analisi dei guanti (sia la parte interna che quella esterna) è finalizzata a verificare il livello di contaminazione esterna ed a determinare se vi è stato il passaggio del prodotto attraverso il guanto e, quindi, a definire la quota di sostanza potenzialmente assorbibile per via cutanea.

Nel loro complesso i dati disponibili dimostrano che il dosaggio dei chemioterapici nell'aria non è un metodo sostanzialmente praticabile. Più rappresentativa invece, almeno teoricamente, appare l'analisi delle superfici di lavoro o comunque di deposito (wipe tests). Anche i dosaggi su materiali come, appunto, i guanti, con opportune standardizzazioni del trattamento preanalitico e dell'espressione dei risultati, possono rivelarsi idonei a fornire utili informazioni. Sul piano della operatività pratica finalizzata alla prevenzione appare in ogni caso a tutt'oggi non applicabile con efficacia ed attendibilità la procedura di gestione dei luoghi di lavoro mediante le tecniche del monitoraggio ambientale, così come è ormai invalso nell'uso pressochè routinario nel comparto della produzione industriale.

In primo luogo i citostatici non presentano una significativa volatilità e quindi il rilascio in atmosfera di una quota del prodotto in stato fisico aeriforme non costituisce un fenomeno atteso; d'altro canto, nella forma di farmaco pronto all'uso, anche il prodotto originariamente in fase particellata (polvere) ha assunto stato fisico liquido e non è più suscettibile di aerodispersione. In secondo luogo le quantità che dovrebbero essere rintracciate nell'ambiente di lavoro sono estremamente esigue, per lo più inferiori ai limiti di rivelabilità della maggior parte delle tecniche analitiche in uso; soltanto con tecnologie al momento riservate alla sfera della ricerca scientifica (liquicromatografia/spettrometria di massa) è possibile determinare i livelli infinitesimali propri di questi composti.
In conclusione quindi, considerate le condizioni di esposizione degli addetti alle varie fasi operative in cui intervengono questi farmaci, considerate le vie di assorbimento possibili per questi fattori e la loro toxocinetica, non si ritiene costituisca una utile indicazione il ricorso al monitoraggio ambientale quale metodica di routine per la gestione del rischio. Del pari l'analisi delle superfici di lavoro o di deposito o ancora dei dispositivi di protezione individuale assume più il connotato di un metodo di studio e di ricerca che non quello di un efficace ed utile presidio di prevenzione. Sulla base di queste premesse appare evidente che, laddove vengano correttamente applicate le misure generali di igiene del lavoro e sia stata istituita una corretta metodologia tecnica per l'utilizzo sistematico di questi farmaci, l'unica occasione che può assumere un significato di esposizione a un rischio potenziale è l'evento incidentale, quale la rottura di un contenitore, con spandimento del prodotto sulle superfici di lavoro o con l'imbrattamento dell'operatore. In simili situazioni i provvedimenti da adottare consistono in una corretta operazione di pulizia e smaltimento dei rifiuti; nell'ipotesi che l'operatore fosse provvisto di tutti gli adeguati dispositivi di protezione personale, nessuna particolare azione ha da essere intrapresa nei suoi confronti se non la registrazione dell'evento.
Ovviamente la carenza o insufficienza della dotazione di dispositivi di protezione personale imporrà una diversa e specifica valutazione del singolo caso in funzione dell'adozione di adeguate contromisure.

b. Sorveglianza sanitaria

La sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici è basata su accertamenti preventivi, attuati prima dell'immissione al potenziale rischio, e periodici.
In fase preventiva particolare attenzione va riservata all'indagine anamnestica (anamnesi lavorativa, fisiologica, patologica remota e prossima). L'obiettivo è quello di individuare le situazioni fisiologiche e patologiche, congenite o acquisite,

che potrebbero costituire condizioni di particolare suscettibilità o che potrebbero essere aggravate dall'esposizione professionale agli antiblastici:

- gravidanza, allattamento;
- talassemie, emoglobinopatie, carenza di G-6-fosfatodeidrogenasi;
- anemie, leucopenie, piastrinopenie;
- immunodeficienze congenite ed acquisite;
- alterazioni della funzionalità epatica e renale;
- pregressa esposizione professionale a radiazioni ionizzanti o a sostanze cancerogene;
- condizioni di atopia, sia perché alcuni farmaci antiblastici sono potenzialmente allergizzanti, sia per la necessità di utilizzare i guanti.

Il dato anamnestico va integrato con accertamenti clinici, strumentali e di laboratorio:

- esame obiettivo, con particolare riguardo a cute ed annessi;
- esame emocromocitometrico con formula, conteggio dei reticolociti e delle piastrine;
- indicatori di funzionalità epatica e renale (transaminasi, gammaGT, creatininemia), VES, fosfatasi alcalina, bilirubinemia totale e frazionata, QPE;
- esame urine completo;
- spirometria;
- ECG;
- dosaggio della G-6-fosfatodeidrogenasi.

Mentre la valutazione sanitaria in fase preventiva può fornire utili indicazioni ed assume pertanto un significato applicativo conveniente, il controllo medico periodico è tuttora di controversa utilità e non trova indicazioni omogenee nei diversi contesti operativi.

Il rationale di una sorveglianza sanitaria periodica sta infatti nella possibilità di ricercare e misurare degli indicatori predittivi adeguati e quanto più possibile precoci dei possibili effetti biologici avversi che ci si possono attendere quale conseguenza dell'assorbimento di una certa dose di tossico.

Questi indicatori possono essere dei traccianti della toxocinetica dello xenobionta in qualcuno dei comparti biologici dell'ospite, oppure delle perturbazioni affatto iniziali di un qualche processo biologico, preferibilmente un'anomalia

metabolica sprovvista di significativi riflessi sulla economia generale dell'organismo, o ancora, in subordine, delle alterazioni funzionali di un organo già di un certo rilievo ma ancora caratterizzate da una elevata probabilità di reversibilità. Nessuna di queste previsioni si applica agli effetti potenziali indotti dai farmaci antiblastici e quindi per i soggetti esposti a questa categoria di agenti non sono disponibili strumenti idonei ed efficaci per una diretta sorveglianza sanitaria periodica del rischio.

Si intende con questa affermazione che l'accezione più comune del concetto di sorveglianza sanitaria periodica non è applicabile all'ambito dei farmaci antiblastici, in particolare in rapporto al gruppo di effetti avversi di tipo stocastico che, se pure mai riscontrati con criterio di certezza, costituiscono la tipologia di danni alla salute più importante e temibile. In rapporto agli effetti di tipo deterministico neppure è possibile individuare misure di controllo sanitario individuale di utilità pratica, nel senso della ricerca di riscontri clinici o strumentali direttamente riconducibili alla toxodinamica di tali composti e forniti di significato predittivo della suscettibilità personale dei singoli soggetti alla loro azione o della iniziale, precoce, insorgenza di un sindrome patologica da questi determinata. Poiché gli unici effetti non neoplastici sinora riconosciuti sono tutti di tipo acuto, e secondari a rilevanti massicce esposizioni, il fenomeno ha più le caratteristiche dell'evento incidentale, a tipo di infortunio, che quelle della malattia a matrice professionale. Per questa tipologia di eventi non esiste una efficace prevenzione basata sulla sorveglianza sanitaria, bensì deve applicarsi una adeguata prevenzione tecnica.

Sulla base di queste considerazioni l'orientamento prevalente dovrebbe propendere per l'astensione da schematismi routinari di controlli medici periodici. È per contro prassi non rara il ricorso a questa procedura che può trovare una sua giustificazione più in chiave di promozione della salute in senso generale che non di gestione diretta del rischio professionale. Poichè la salute umana è un bene che può corrompersi determinando quindi un difetto di integrità anche dell'attitudine per il lavoro degli individui e un mutamento in senso riduttivo della loro capacità a sostenere i rischi professionali connessi alla specifica occupazione, una procedura di controllo periodico dello stato di salute può assumere valenza utile in chiave prevenzionistica e pertanto entrare nell'insieme di misure ordinarie per la gestione dei rischi lavorativi. In questa ottica è stata suggerita per gli esposti a questa categoria di agenti una sorveglianza sanitaria periodica effettuata con cadenza annuale per gli utilizzatori abituali di farmaci citostatici e triennale per coloro che li manipolano in modo saltuario.

Il protocollo al quale si può consigliare di fare riferimento è naturalmente ridotto rispetto a quello applicato in fase preventiva, e comprende anamnesi, esame clinico, esame emocromocitometrico con conteggio dei reticolociti e delle piastrine, transaminasi, gammaGT, creatininemia, VES.

Quanto all'integrazione in questo protocollo di misure di monitoraggio biologico, queste dovrebbero basarsi sui due tipi di metodiche che di seguito si descrivono, ma che, proprio per le caratteristiche che se ne indicano, non ne consentono a tutt'oggi un'applicazione corrente in regime di routine.

Il monitoraggio biologico dei soggetti professionalmente esposti si basa su due tipi di metodiche:

1. determinazione diretta dei farmaci o dei loro metaboliti nei liquidi biologici. È sicuramente la tecnica elettiva ma richiede la disponibilità di metodi altamente sensibili e il raggiungimento di elevatissimi livelli di precisione e di accuratezza.
2. misura dei cambiamenti che avvengono nei siti di azione, cellulari o molecolari (cromosomi, DNA) o indicatori di effetto (enzimi). Tra i metodi proposti si segnalano i test di mutagenesi urinaria, lo scambio dei cromatidi fratelli, lo studio delle aberrazioni cromosomiche su linfociti periferici. Si tratta di metodiche utilizzate perlopiù sperimentalmente e di cui allo stato attuale non sono sufficientemente noti utilità e limiti di impiego.

c. Attività di registrazione e controllo

Nonostante numerosi chemioterapici antiblastici siano stati riconosciuti dalla IARC e da altre autorevoli agenzie internazionali come sostanze cancerogene o probabilmente cancerogene per l'uomo a queste sostanze non si applicano le norme del titolo VII del D.Lgs. 626/94. Su segnalazione dell'ISPESL, nel dicembre del 1995, la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale ha raccomandato l'inclusione nell'allegato VIII del D.Lgs. 626/94 delle attività di preparazione, impiego e smaltimento di farmaci antiblastici ai fini del trattamento terapeutico. Tale aggiornamento non è stato ancora attuato. Il D.Lgs. 66/2000 nelle definizioni di cancerogeno e mutageno fa riferimento alle sostanze classificate ai sensi del D.Lgs. 52/1997 in cui non sono inclusi i chemioterapici antiblastici. All'art. 72, commi 1 e 2, viene riportato che la suddetta "Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale individua periodicamente le sostanze cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione che, pur non essendo classificate ai sensi del D.Lgs. 52/1997, rispondono ai criteri di classificazione ivi stabiliti", con il conseguente aggiornamento dell'allegato VIII del D.Lgs. 626/94. Dall'entrata in vigore del D.Lgs. 66/2000 la CCTN non ha ancora preso alcun provvedimento in proposito. Di conseguenza non è applicabile nel caso dei citostatici l'art. 70 del D.Lgs. 626/94, modificato dal D.Lgs. 66/2000

che prevede al comma 1 che i lavoratori esposti a cancerogeni siano iscritti in un registro nel quale è riportata, per ciascuno di essi, l'attività svolta e, ove noto, il valore dell'esposizione a tale agente.

In ogni caso, per quanto non previsto dalla normativa vigente, è opportuno istituire un registro nominativo degli addetti esposti a citostatici nel quale riportare il nominativo dell'operatore, la durata dell'esposizione, il nome del principio attivo e la concentrazione del farmaco manipolato. Nel caso di eventi di tipo infortunistico, si applicano le stesse procedure adottate nei casi incidentali conseguenti a tutte le altre esposizioni accidentali che si possono realizzare in una struttura sanitaria.

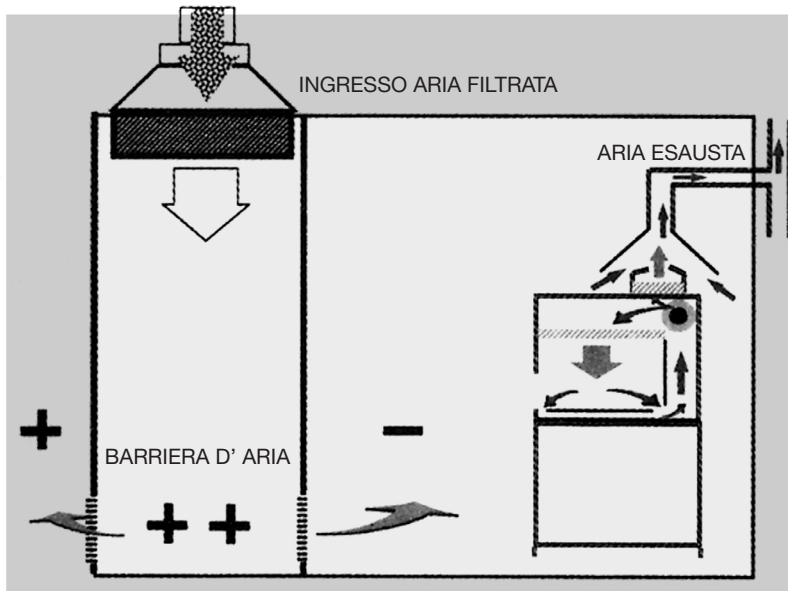
Capitolo quarto: ambienti, attrezzature e sistemi di protezione individuali e collettivi

a. Locali

I locali di allestimento come quelli per l'immagazzinamento e la somministrazione dei farmaci CTA devono essere conformi a quanto previsto dalla normativa sull'igiene e la sicurezza nei luoghi di lavoro ed in particolare dal D.P.R. 547/55, dal D.P.R. 303/56, dal D.Lgvo 626/94 e successive modifiche.

I locali adibiti alla preparazione non devono essere accessibili a personale non autorizzato e devono essere muniti di una zona filtro. In questi locali devono essere conservati in armadi chiusi i dispositivi di protezione individuali (camici, guanti, mascherine, etc), i dispositivi di sicurezza da utilizzarsi in caso di emergenza. In un punto, all'interno il locale di preparazione o meglio, nel locale adiacente (per esempio la zona filtro) deve essere impostato un punto di decontaminazione fornito di un lavandino a pedale, un lavaocchi e un kit di emergenza contenente antidoti e presidi da utlilizzarsi in caso di esposizione accidentale.

Il locale di preparazione dovrebbe essere fornito di un sistema di condizionamento, dovrebbe essere sufficientemente luminoso e ampio in modo da consentire di lavorare in condizioni confortevoli durante tutta la giornata. Deve inoltre possedere le caratteristiche previste che garantiscano la possibilità di effettuare agevolmente e correttamente le pulizie (pareti in materiale lavabile, sgusci agli angoli, etc) e le caratteristiche che garantiscano l'efficienza delle cabine quali:

- essere dotati di porta d'ingresso con apertura verso l'esterno per permettere di mantenere in depressione l'interno del locale
- poter permettere il posizionamento delle cabine lontano da porte e finestre, sistemi di aerazione che possano interferire con il flusso d'aria interno della cabina attraverso l'apertura frontale, riducendone o annullandone l'efficienza

Schema di un ambiente ideale: da Quality Standards for the Oncology Pharmacy Service (Quapos 2000)

- possedere una superficie minima di 15-16 m^2 (37-48 m3)
- mantenere una temperatura al di sopra di 0° C per evitare il congelamento dell'umidità presente nel setto filtrante che potrebbe danneggiare le maglie dei filtri
- ricevere aria in ingresso preferibilmente prefiltrata
- consentire una distanza tra la cappa e il sistema di espulsione esterno (se previsto, ma sarebbe preferibile), più breve possibile.

I locali adibiti alla somministrazione devono essere dotati di idonei sistemi di aerazione, pavimenti in materiale plastico facilmente lavabili, un punto di decontaminazione nelle vicinanze.

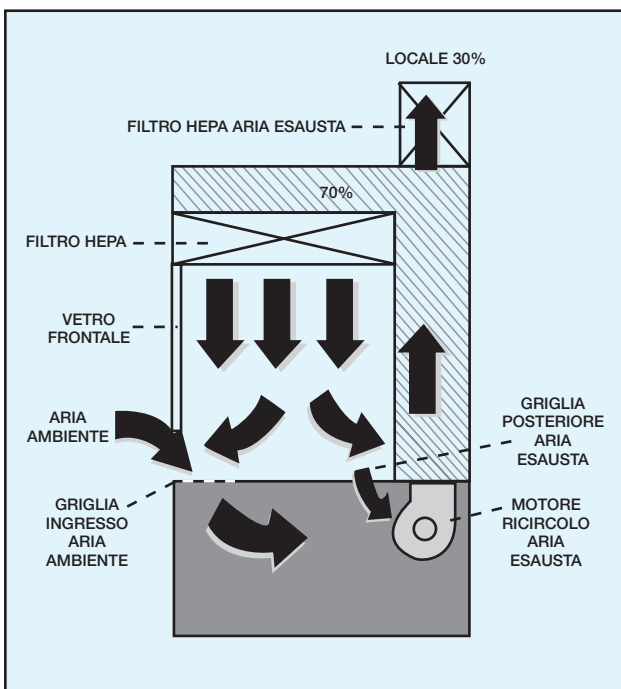
I locali adibiti all'immagazzinamento devono avere idonei sistemi di aerazione, pavimenti in materiale plastico facilmente lavabili.

b. Cabine di sicurezza biologica

Il Decreto del 18 febbraio 1999 stabilisce che la preparazione dei farmaci CTA debba essere effettuata sotto cappa a flusso laminare verticale. Questo provvedimento chiarisce alcuni aspetti relativi alla protezione del prodotto e quindi dei pazienti. L'utilizzo di una cappa a flusso laminare verticale evita contaminazioni microbiche non realizzabili con l'utilizzo di cappe come quelle chimiche, inizialmente permesse per questo tipo di preparazione.

I prodotti sterili infatti devono essere preparati in un ambiente controllato di Classe 100, ossia un ambiente che non contenga più di 100 particelle del diametro superiore o uguale a 0.5 µ in 28 litri di aria. Tale ambiente è ottenibile con una cappa a flusso laminare orizzontale o verticale.

Il razionale che sta alla base dell'utilizzo delle cappe è che il flusso laminare costante di aria sterile doppiamente filtrata ad una velocità approssimativa di 0.32 – 0.48 m/sec sul piano di lavoro, pulisce fisicamente l'area di lavoro e previene l'ingresso di aria contaminata dalla stanza.

LOCALE 30%
FILTRO HEPA ARIA ESAUSTA
70%
FILTRO HEPA
VETRO FRONTALE
ARIA AMBIENTE
GRIGLIA POSTERIORE ARIA ESAUSTA
GRIGLIA INGRESSO ARIA AMBIENTE
MOTORE RICIRCOLO ARIA ESAUSTA

Schema di una cabina di sicurezza biologica di classe II° tipo A

Le cabine di sicurezza biologica sono dotate di un'apertura anteriore con un flusso di aria d'aspirazione
che forma una barriera che protegge l'operatore, di una zona in flusso laminare verticale che scende perpendicolarmente al piano di lavoro evitando in tal modo di investire l'addetto alla preparazione.

Allo scopo di garantirne il corretto funzionamento, devono essere posizionate lontano da correnti d'aria.

I sistemi di aspirazione e condizionamento o movimenti del personale non devono interferire con il loro corretto funzionamento. È preferibile un sistema di espulsione dell'aria esausta esterno al locale.

Esistono vari tipi di cappe: quelle di classe A e classe B si differenziano fondamentalmente per la percentuale di aria espulsa o ricircolata.

Nelle cappe di tipo B, l'aria espulsa rappresenta il 70%.

Corretto utilizzo

Le cappe proteggono gli operatori solo se utilizzate in modo corretto.

La cappa non protegge né le mani dell'operatore dai danni provocati da eventuali spandimenti, né l'operatore, né il prodotto dall'utilizzo di tecniche inadeguate. Per garantire il funzionamento ottimale della cappa, attenersi alle indicazioni della ditta produttrice (leggere attentamente il manuale di istruzioni). Indicativamente si ricorda di:

- lasciarla in funzione almeno 20 minuti prima di iniziare l'attività (alcune linee guida consigliano di tenerla sempre accesa)
- non ostruire la griglia anteriore del piano di lavoro
- posizionare sul piano di lavoro solo la quantità necessaria di materiale
- evitare rapidi movimenti delle braccia
- evitare di porre oggetti che interrompano il flusso di aria sterile che va dall'alto verso il basso
- utilizzarla solo per la preparazione dei farmaci CTA
- ridurre al minimo le attività nel locale per evitare la produzione di correnti d'aria che possano turbare la barriera frontale e il flusso laminare
- lavorare solo con la cappa in funzione
- non utilizzare telini se il piano di lavoro è forellinato
- lavorare preferibilmente al centro perché è migliore la qualità dell'aria

Manutenzione

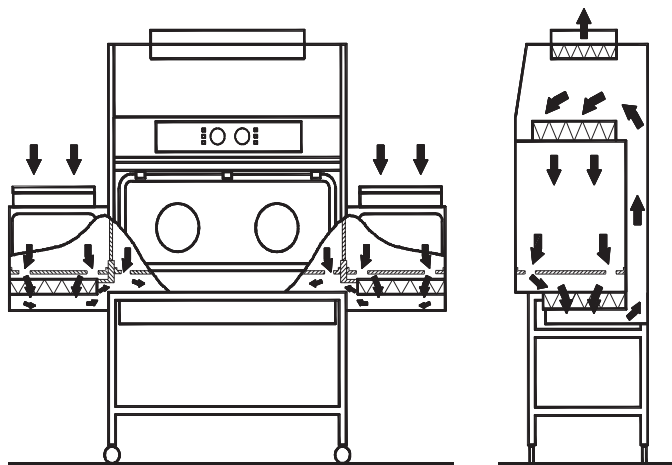
La cabina deve essere decontaminata giornalmente e ogni volta che si verifichi uno spandimento. Poiché non esiste un singolo agente in grado di inattivare tutti i farmaci noti, la decontaminazione si limita alla rimozione dei contaminanti dalla superficie della cabina mediante garze o panni, usando un detergente ad elevato pH e comunque compatibile con il materiale di cui è costituito il piano di lavoro.

Non utilizzare prodotti in spray all'interno perché potrebbero danneggiare i filtri e interferire con il flusso d'aria. Durante le operazioni di manutenzione devono essere indossati i dispositivi di protezione individuali, procedendo dalla zona meno contaminata a quella più contaminata (dall'alto verso il basso, dal fondo verso l'avanti). Terminate le operazioni di pulizia, eliminare il materiale utilizzato e i dispositivi negli appositi contenitori per rifiuti speciali, come materiale potenzialmente contaminato. La superficie dell'area di lavoro dovrebbe essere disinfettata con alcool

a 70° all'inizio e alla fine dell'attività, prima di iniziare qualunque operazione asettica.

Il collaudo e la certificazione dovrebbero avvenire prima dell'installazione, dopo ogni spostamento e riparazione. Semestralmente o secondo le indicazioni del produttore, va effettuato un controllo globale del buon funzionamento della cappa e dei filtri, con certificazione a cura di un tecnico qualificato.

c. Isotecnia

In alcuni paesi europei, soprattutto in Francia, viene utilizzata in alternativa l'isotecnia (bolla) che tutela comunque l'operatore, il prodotto, l'ambiente. Un isolatore costituisce una barriera fisica che separa la zona di lavoro dall'esterno. All'area di lavoro si accede attraverso un emiscafandro centrale e manicotti muniti di guanti. La struttura della testa è costituita da un'armatura rigida. L'interno degli isolatori è mantenuto in sovrappressione da un apporto di aria continuo. I vantaggi sono costituiti dal fatto che, attraverso i manicotti, possono accedere all'area di lavoro più operatori senza indossare ulteriori mezzi protettivi. È usata principalmente nelle industrie farmaceutiche o grossi ospedali. Nel Regno Unito sono molto utilizzati i cosiddetti isolatori, cappe chiuse a cui si accede attraverso manicotti (vedi figura).

da: modelli di isolatori della Envair

d. Dispositivi di protezione individuali (DPI)

- Guanti

Devono avere il marchio CE in ottemperanza alle norme tecniche EN 374 (protezione da agenti chimici: 1° parte relativa alla terminologia ed ai requisiti prestazionali; 2° parte relativa alla determinazione della resistenza alla penetrazione; 3° parte relativa alla determinazione della resistenza alla permeazione dei prodotti chimici) e EN 388 (protezione contro i rischi meccanici).

Nella scelta dei guanti, deve essere valutata la disponibilità di documentazione relativa ai test effettuati sui farmaci di comune impiego attestanti l'adeguatezza rispetto ai rischi da esposizione individuati.

Devono essere sterili per non interferire con le tecniche asettiche, non talcati.

Per la manipolazione dei farmaci chemioterapici antiblastici devono essere utilizzati guanti appositi, in lattice, più spessi, non talcati, che assicurano una buona protezione.

Devono essere sufficientemente lunghi, sufficientemente spessi e devono consentire una buona sensibilità tattile. I guanti in lattice sono quelli che assicurano la protezione maggiore. Tuttavia, poiché non esistono guanti completamente impermeabili ai farmaci CTA, devono essere cambiati ogni 30' e ogni volta si verifichi una lacerazione o uno spandimento. L'utilizzo di guanti colorati, permette di rilevare più facilmente la presenza di eventuali buchi o lacerazioni. Prima di indossare i guanti, disinfettare le mani con l'apposito disinfettante. Quando vengono tolti, lavare bene le mani con acqua e sapone di marsiglia liquido.

Indossandoli, ricoprire il polsino del camice con il guanto avendo cura di non lasciare parti del corpo scoperte. La pratica dei doppi guanti è supportata dal fatto che la permeabilirità varia parecchio in rapporto al materiale di cui il guanto è fatto. È comunque raccomandata quando si manipolano farmaci vescicanti o irritanti e se non interferisce con la normale tecnica di preparazione.

I guanti, dopo l'uso, vanno gettati nel contenitore rigido per rifiuti speciali posti sotto la cappa. A causa dell'aumentata allergia al lattice, in alcune linee guida, in altri paesi, viene indicato l'utilizzo di guanti in neoprene o nitrile. Prima di poter essere utilizzati per la preparazione dei farmaci CTA, devono essere effettuati dei test che assicurino che questi guanti garantiscono la stessa protezione dei guanti in lattice.

Durante la somministrazione indossare guanti non sterili.

- Camici

L'operatore deve indossare durante le varie operazioni, camici monouso in TNT chiusi sul davanti e con polsini a maglia, provvisti di rinforzo sul davanti e sulle braccia, sufficientemente lunghi.

I tessuti che offrono una buona protezione sono quelli in Saranex Tyveck laminato e in polietilene rivestito con Tyveck. -

- Occhiali di protezione

Per questi dispositivi si fa riferimento alle norme 89/686/CEE EN 166 con protezione laterale. Gli occhiali vanno indossati eliminando gli escreti del paziente e lo smaltimento di farmaci CTA. La visiera è consigliata durante la somministrazione.

- Mascherine

Per questi dispositivi si fa riferimento alle norme EN 140 (semimaschera) EN 143 (filtro classe P3), EN 49 (facciali filtranti antipolvere) classe FFPSL (protezione verso aerosol e liquidi).

Durante la preparazione, nelle normali condizioni, (cappa in funzione, vetro abbassato, non è necessario indossare mascherine (salvo le mascherine chirurgiche, per mantenere l'ambiente igienicamente controllato) e occhiali di protezione.

- Soprascarpe

Calzari appositi devono essere indossati all'interno dei locali in cui si preparano o si somministrano i farmaci CTA. Oltre che mantenere pulito il locale limitano la diffusione della contaminazione. Le soprascarpe sono un'alternativa ad essi.

- Cuffie

I capelli vanno trattenuti da cuffie in TNT. Oltre infatti ad essere fonti di inquinamento possono a loro volta raccogliere contaminazioni.

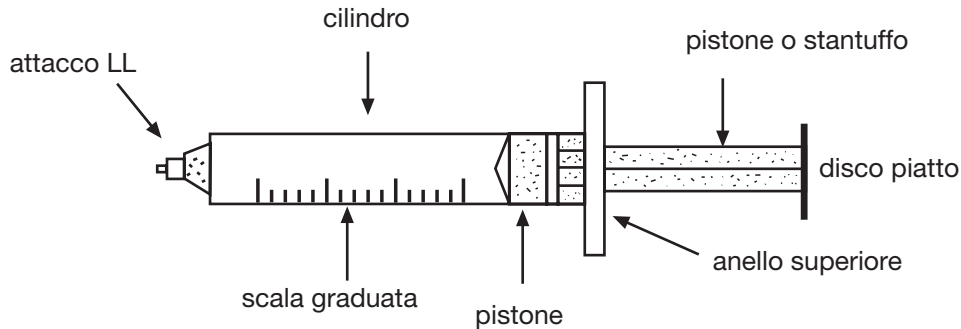
e. Presidi

- Set di infusione

Vanno preferiti i set di infusione provvisti di attacco Luer Lock.

Il deflussore va preferibilmente preriempito con una soluzione compatibile con il farmaco che verrà somministrato. Dopo aver effettuato il priming, aggiungere la dose di farmaco necessaria.

- Siringhe

Un altro aspetto importante nella preparazione asettica è il corretto utilizzo delle siringhe e degli aghi. Le siringhe con attacco Luer Lock rendono poi più sicure le operazioni di manipolazione: infatti evitano la sconnessione dell'ago durante le operazioni di manipolazione e devono essere sempre usate manipolando i farmaci CTA.

Siringa Luer Lock

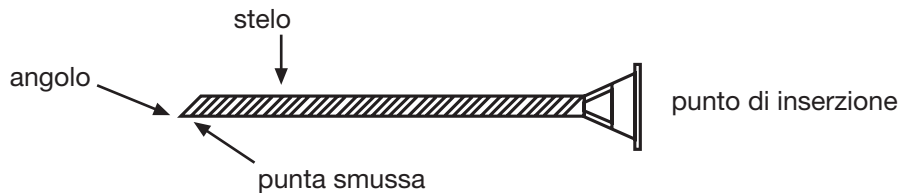
Quando si misura il volume di una soluzione, si deve leggere la scala graduata del cilindro allineata con il bordo del pistone più vicino all'attacco Luer Lock.

Per mantenere la sterilità e garantire la sicurezza non deve essere toccata la punta della siringa e l'attacco Luer Lock.

Le siringhe sono normalmente disponibili in volumi che vanno da 1 a 60 ml. La scala graduata varia a seconda delle dimensioni. Per assicurare l'accuratezza della misurazione e la sicurezza degli operatori – sia di chi prepara, sia di chi somministra – le siringhe non devono avere una scala che sia più del doppio del volume da prelevare.

- Aghi

Sono normalmente in metallo, lubrificato con silicone sterile; per questa ragione l'ago non deve essere deterso con tampone imbevuto di alcool isopropilico.

Le dimensioni degli aghi sono individuate da due numeri che ne indicano il calibro e la lunghezza. Il calibro deve essere di dimensioni tali da permettere un prelievo rapido della soluzione (tenendo conto della densità del liquido, della robustezza dell'elastomero costituente il tappo del flacone, della pressione esistente all'interno del flacone stesso; aghi troppo grossi possono a volte aumentare il rischio di fuoriuscita di liquido in flaconi in sovra-pressione o se utilizzati su tappi di gomma troppo morbidi e sottili, ma anche di garantire la sicurezza degli operatori ed evitare la formazione di frustoli. “Gauge” indica il diametro o calibro dell'ago e può variare da 27 (il più fine) a 2 (il più grosso). Allo scopo di mantenere la sterilità, gli aghi devono essere liberati dall'involucro esterno all'interno della cabina.

Durante la ricostituzione di un farmaco chemioterapico antiblastico potrebbero generarsi aerosol dovuti alle differenze di pressione.

Esistono oggi in commercio numerosi dispositivi da utilizzarsi per la ricostituzione, la diluizione e il trasferimento di soluzioni di farmaci che per le loro caratteristiche permettono di operare con maggiore facilità o sicurezza, in alternativa alla tecnica degli scambi di volumi. È necessario conoscerne le caratteristiche e imparare la manualità in modo da utilizzarli correttamente.

Aghi con filtro

L'utilizzo di aghi provvisti di filtri (0,5 µm) può essere utile aspirando soluzioni contenute in fiale che possono contenere frammenti di vetro generatisi durante l'apertura della fiala stessa.

- Sistemi chiusi e parzialmente chiusi, sistemi di miscelazione, spike

Sistema Phaseal

Phaseal è un sistema chiuso per la manipolazione dei farmaci CTA. Consiste di un protector, injector e connector ed è disponibile per flaconi di varie dimensioni. Il protector è provvisto di una membrana espandibile per equalizzare la pressione e un sistema di aggancio definitivo al flacone. Grazie alla sua doppia membrana previene la dispersione di aerosol. L'injector Luer contiene un ago, incapsulato all'interno di una camera provvista di membrana perforabile e di un sistema di aggancio che permette il trasferimento sicuro del farmaco.

Sistema Phaseal
Protector e injector

Sistema Codan

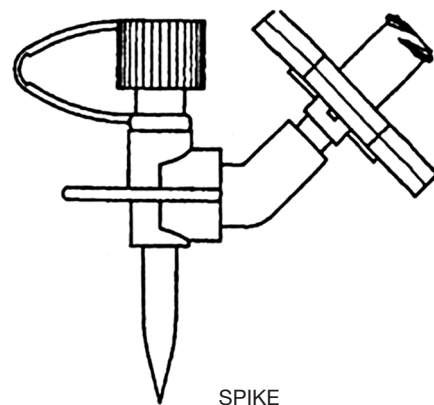
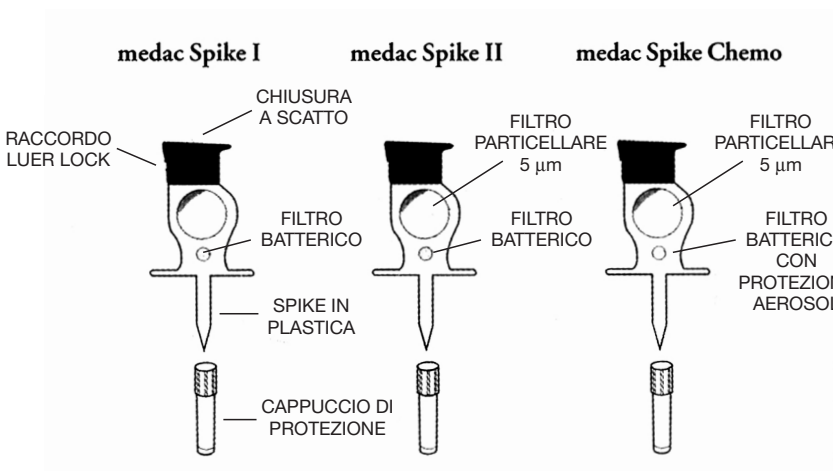
Il sistema Codan è simile nel principio al sistema Phaseal. Se utilizzato secondo i criteri esposti, permette una somministrazione in sicurezza. Non presenta però le caratteristiche per poter essere definito un sistema chiuso.

Dispositivi per il trasferimento di soluzioni

Esistono in commercio vari dispositivi. Ne sono illustrati alcuni (da Quapos) provvisti di filtro idrofobico che garantiscono maggiore sicurezza.

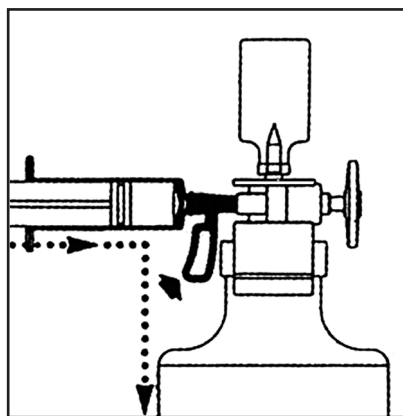
medac Spike I — medac Spike II — medac Spike Chemo

RACCORDO LUER LOCK
CHIUSURA A SCATTO
FILTRO BATTERICO
SPIKE IN PLASTICA
CAPPUCCIO DI PROTEZIONE
FILTRO PARTICELLARE 5 μm
FILTRO BATTERICO
FILTRO PARTICELLARE 5 μm
FILTRO BATTERICO CON PROTEZIONE AEROSOL

SPIKE

Securmix

Il sistema Securmix assicura la simultanea connessione tra la soluzione, il farmaco che deve essere preparato e la siringa. Securmix permette il trasferimento dell’esatto volume di solvente al farmaco e vice versa senza rimuovere la siringa.

SECURMIX

Capitolo quinto: Norme comportamentali e procedure di preparazione

I locali adibiti alla preparazione devono essere utilizzati solo per questo scopo.

Al fine di evitare possibili contaminazioni esterne, l'intasamento dei filtri delle cabine e per tener puliti i laboratori quanto più possibile, devono essere tenuti fuori cartoni e materiale cartaceo che lasciano residui; il materiale che viene introdotto deve essere pulito.

Per evitare turbolenze che possono alterare il flusso laminare e rendere l'ambiente meno sicuro per gli operatori, evitare il passaggio di persone davanti alle cabine o dietro l'operatore stesso. Per lo stesso motivo, le porte devono rimanere chiuse; nei laboratori non si corre, non ci si pettina i capelli, non ci si trucca, né si aprono le finestre con le cappe in funzione.

Nei locali adibiti alla preparazione è vietato: bere, mangiare, fumare, riporre cibi o bevande. Per comunicazioni tra i laboratori e con i locali adiacenti, servirsi di citofoni interni. È vietato l'accesso del locale ad altro personale.

a. Vestizione

Dopo aver calzato gli zoccoli o i copriscarpe ed aver riposto le proprie scarpe :

• Nello spogliatoio:

- indossare la tuta
- riporre anelli, braccialetti, orologi da polso
- lavarsi accuratamente le mani con l'apposito disinfettante

• Nella zona filtro:

- raccogliere i capelli nella cuffia
- indossare il camice con rinforzo
- mettere la mascherina
- indossare i guanti sterili appositi per chi opera direttamente sotto cappa (guanti non sterili per gli altri operatori)

Non è consentito indossare i presidi monouso sopracitati in locali diversi da quelli di preparazione.

Tali norme si intendono osservate anche quando si abbandonano i locali per brevi periodi di tempo.

b. Tecniche di Preparazione

La cabina deve essere posta in funzione almeno 20 minuti prima dell'inizio dell'attività.

Disinfettare l'interno della cabina con alcool etilico a 70° e con una garza operando dall'alto verso il basso e dal fondo in avanti; quindi attendere 15 minuti. Nulla deve essere posto in contatto con i filtri HEPA (né il disinfettante, né schizzi di soluzione dalle siringhe, né frammenti di vetro delle fiale).

Porre sopra il piano di lavoro il contenitore per taglienti dopo averlo disinfettato con alcool a 70°. Utilizzando l'apertura peel open, liberare dall'involucro, sotto cappa, il telino in TNT e posizionarlo sopra il piano di lavoro (solo se il piano non è forellinato) .

Valutare il fabbisogno dei singoli materiali e prodotti e quindi prelevarli nelle quantità strettamente occorrenti. Portare sull'area di lavoro tutto il materiale monouso occorrente (siringhe, garze sterili, aghi etc.) Introdurre all'interno della cabina solo il materiale necessario; liberare le siringhe, le garze sterili e i tappini dei flaconi dagli involucri esterni evitando il contatto con le mani.

Utilizzare siringhe ed aghi diversi per ciascun farmaco; utilizzare siringhe ambrate per farmaci fotosensibili. I guanti sterili vanno indossati per ultimi, quando si è pronti ad operare sotto cappa.

Prima di indossarli, effettuare un lavaggio accurato delle mani, con acqua calda e l'apposito disinfettante. Il lavaggio deve comprendere polsi e avambracci. Asciugare accuratamente mani, polsi e avambracci con il panno monouso. I guanti vanno indossati secondo la tecnica asettica, all'interno della cabina di sicurezza biologica. Liberare il primo involucro, indossare un guanto, con l'altra mano gettare via il secondo involucro, indossare l'altro guanto. I guanti non vengono indossati per non sporcarsi le mani, ma per proteggersi dalle contaminazioni e per proteggere il prodotto.

Per non contaminarsi e non contaminare:

con i guanti non ci si gratta la testa, né il naso né si toccano i capelli; neppure ci si appoggia né si toccano altre cose poste fuori del piano di lavoro della cabina;

Periodicamente, ogni 30 minuti, vanno cambiati.

Corrette procedure di preparazione devono essere adottate allo scopo di mantenere la sterilità dei farmaci iniettabili e prevenire la formazione di contaminazioni potenzialmente tossiche. Tutte le operazioni vanno eseguite sotto cappa sterile.

Prima di aprire le fiale, accertarsi che non vi siano residui di liquido nel collo della fiala stessa; disinfettare con alcool, quindi utilizzare una garza sterile da avvolgere intorno al collo della fiala per ridurre la formazione di aerosol durante la rottura. Rompere con un colpo secco in direzione contraria al corpo.

L’apertura delle fiale deve avvenire sempre sotto cappa sterile. Le fiale aperte devono essere lasciate sull’area di lavoro per il tempo strettamente necessario ad effettuare le operazioni richieste e devono essere sempre esposte al flusso laminare.

Durante la ricostituzione di un farmaco in polvere, iniettare lentamente lungo la parete del flacone il volume di liquido necessario scambiando continuamente tra flacone e siringa volumi di aria con uguali volumi di liquido. Accertarsi che la polvere sia completamente passata in soluzione. Immettendo o prelevando il liquido da un flacone perforare centralmente il tappo, e adottare la stessa tecnica. Ritirare l’ago dopo aver creato nella siringa una leggera pressione negativa. Il volume da prelevare dovrebbe essere misurato prima di estrarre l’ago allo scopo di evitare ulteriori operazioni di eliminazione di eccesso di farmaco. La soluzione di farmaco eccedente andrà reimmessa nel flacone originale per lo smaltimento. Utilizzare filtri idrofobici o qualunque altro dispositivo che aumenti la protezione o riduca le operazioni di manipolazione quando possibile, purchè si sia appresa la corretta tecnica di utilizzo, per non aumentare il rischio. E comunque ogni variazione alla tecnica di manipolazione appresa deve essere comunicata ed approvata dal responsabile.

Procedere con la preparazione secondo le procedure in uso.

Tutte le operazioni devono essere svolte al centro della cappa, dove è migliore la qualità dell’aria. Evitare movimenti bruschi all’interno della cabina per impedire l’insorgere di turbolenze che possono alterare il flusso laminare. Ricordarsi di non interrompere mai il flusso laminare evitando di frapporre oggetti.

Se si parla o si tossisce, porsi in direzione lontana dal flusso laminare per ridurre al minimo la turbolenza ed evitare contaminazioni.

Avvisare il responsabile se si sospetta un non corretto funzionamento della cabina. Il corretto funzionamento della cabina viene controllato periodicamente da personale tecnico autorizzato.

c. Tecnica asettica

Per TECNICA ASETTICA si intende l'insieme delle operazioni che permettono di manipolare prodotti sterili senza contaminarli. Il lavaggio delle mani, il corretto utilizzo della cabina di sicurezza, il rispetto rigoroso di una tecnica asettica sono fattori molto importanti per prevenire la contaminazione dei prodotti sterili ed assicurare la sicurezza degli operatori. Altri fattori comprendono l'utilizzo appropriato delle siringhe, l'aspirazione dei liquidi, il corretto trasferimento dei medicamenti dal contenitore originario in sacche e flaconi.

Prima di utilizzare farmaci e presidi:

- ispezionare il materiale per evidenziare eventuali imperfezioni;
- porlo sulla superficie della cabina;
- disinfettare le superficie;
- aspirare il fluido;
- controllare le bolle d'aria

d. Operazioni giornaliere

Al termine dell'attività e con la cabina in funzione: liberare il piano di lavoro e gettare nel contenitore per taglienti: aghi, siringhe, tamponi di alcool isopropilico, fiale aperte, residui di farmaci non utilizzabili.

Piegare il telino e gettarlo nel contenitore.

Chiudere il contenitore e riporlo nell'apposito contenitore per rifiuti speciali fuori dalla cabina. Decontaminare il piano di lavoro secondo le istruzioni (eseguire un lavaggio accurato del piano di lavoro, con acqua e sapone di marsiglia o comunque un detergente ad alto pH, della cabina a flusso verticale e sciacquare con acqua. Lo stesso per le parti mobili della cappa) e disinfettare il piano di lavoro e le pareti interne della cabina con una garza imbevuta di alcool a 70°. Togliersi tutto il materiale monouso e riporlo nei contenitori adatti. Tutto il materiale utilizzato per la preparazione dei farmaci CTA deve essere considerato potenzialmente contaminato ed eliminato nei contenitori per rifiuti speciali. Piegare il telino e gettarlo nel contenitore rigido per taglienti posto sotto cappa.

- Ripristino delle scorte giornaliere

Alla fine dell'attività di preparazione, ripristinare i farmaci e il materiale occorrente per lo svolgimento della normale attività giornaliera.

Evitare scorte eccessive perché il materiale si impolvera e non contribuisce a mantenere pulito il locale. Inoltre è più difficile la verifica di prodotti in scadenza.

Riponendo il materiale e i farmaci, controllare le scadenze. Utilizzare sempre prima quelli con scadenza più ravvicinata.

Avvisare quando le scorte scarseggiano con sufficiente anticipo per evitare di rimanere senza l'occorrente

Sistemare il materiale in modo da permettere al personale addetto di pulire.

Lasciare in ordine il locali per la stessa ragione.

A fine giornata

Nello spogliatoio, riporre la tuta e gli zoccoli.

Capitolo sesto: Somministrazione

Nella somministrazione per via endovenosa, occorre posizionare un telino tra il deflussore e il braccio del paziente; il telino deve essere impermeabile sul lato inferiore per evitare spandimenti sulle superfici o sui letterecci. La eventuale addizione di chemioterapici antiblastici deve avvenire tramite deflussore dotato di raccordo a Y, posizionando garze sterili attorno al raccordo stesso. Nella sommninistrazione per via orale, estrarre le compresse dal flacone facendole scivolare direttamente in un contenitore destinato al paziente. Se le compresse sono contenute in blister, la compressione dell'involucro per estrarre la capsula, va fatta direttamente nel contenitore per il paziente.

La somministrazione dei farmaci a domicilio è molto limitata. Valgono le stesse raccomandazioni per le somministrazioni e lo smaltimento in ambito ospedaliero.

La preparazione va effettuata in ambito ospedaliero.

Capitolo settimo: trasporto e stoccaggio

Il trasporto, il confezionamento e lo stoccaggio devono essere affettuati in modo tale da evitare rotture del contenitore e spandimenti di farmaci. Le confezioni devono essere provviste di etichette o diciture particolari che mettano in evidenza la necessità di essere maneggiate con cura.

Il personale, compreso quello addetto allo stoccaggio e al trasposrto deve essere informato sulle procedure da adottare.

Capitolo ottavo: formazione ed informazione del personale

Il Documento di Linee Guida identifica molto dettagliatamente le figure, i contenuti, i tempi relativi alla formazione. Il personale addetto alla preparazione e somministrazione deve essere adeguatamente formato e responsabilizzato sulle corrette procedure da adottare e sull'utilizzo dei dispositivi attraverso procedure scritte, corsi, video, test e training. Le procedure devono essere:

- chiare
- complete
- comprensibili
- devono coprire tutti gli aspetti dell'attività
- accessibili
- aggiornate periodicamente

Almeno una volta all'anno va verificata l'adeguatezza della tecnica e l'aderenza alle procedure e alle norme comportamentali del personale.

Il personale deve ovviamente poter disporre dei DPI e dei dispositivi che assicurano la protezione più efficace. Quando possibile vanno utilizzati i farmaci in formulazioni tali che ne riducano le operazioni di manipolazione riducendo di conseguenza le possibilità di venire a contatto con essi da parte del personale (formulazioni di farmaci in soluzioni pronte devono essere preferite a polveri da ricostituire, le sacche sono preferibili al vetro, i flaconi con tappo alle fiale). Il personale deve essere informato sui rischi, deve dimostrare di avere un comportamento conforme alle procedure indicate, essere a conoscenza delle misure da adottare in caso di esposizione accidentale, conoscere come smaltire i rifiuti; deve essere sottoposto a controlli specifici secondo i dati che la letteratura scientifica è in grado di fornire. È necessario inoltre registrare e archiviare i dati di esposizione, effettuare dei controlli ambientali. Il personale in gravidanza deve essere allontanato per tutto il periodo della gravidanza e dell'allattamento nel caso che allatti al seno.

Capitolo nono: la contaminazione accidentale

Nelle aree adibite alla preparazione e alla somministrazione devono essere presenti un protocollo e un kit di pronto intervento da utilizzarsi in caso di contatto accidentale o rottura accidentale di preparati contenenti citostatici.

a. Procedure generali di emergenza in caso di esposizione acuta

Contatto con la pelle

1) Lavare la superficie con abbondante acqua e sapone. Quando possibile lavare con appropriato neutralizzante.
2) In caso di arrossamento della cute o sensazione di pizzicore può essere utile l'applicazione di una pomata all'idrocortisone. Consultare il medico.
3) Riportare l'incidente al responsabile e al Centro di Medicina Preventiva.

In caso di puntura accidentale della cute con aghi contaminati l'area colpita deve essere trattata come se fosse avvenuto uno stravaso.

Spremere dalla zona interessata il sangue e poi pulire bene con un getto di acqua corrente. L'area colpita deve essere esaminata giornalmente per almeno una settimana; trascorso tale periodo, se non compaiono bruciore, arrossamento, edema, non occorre più prestare alcuna cura.

Contatto con gli occhi

1) Irrigare abbondantemente con acqua corrente o con soluzione fisiologica per almeno 15 minuti.
2) Consultare l'oculista.
3) Comunicare l'incidente al responsabile e al Centro di Medicina Preventiva.

IN CASO DI INALAZIONE APRIRE LE FINESTRE.

Kit di emergenza

Per il trattamento di esposizioni acute devono essere presenti:

- Soluzione fisiologica
- Neutralizzanti

CARMUSTINA DAUNORUBICINA DOXORUBICINA EPIRUBICINA	Lavare con soluzione di sodio bicarbonato e poi con acqua e sapone
DACTINOMICINA	Lavare con soluzione di sodio fosfato e poi con acqua
MECLORETAMINA	Lavare con soluzione si sodio tiosolfato o sodio bicarbonato, poi con acqua e sapone
MITOMICINA	Lavare con soluzione di sodio bicarbonato 8,4% seguito da acqua e sapone
CISPLATINO	Alcuni individui sono sensibili al platino e, quindi, può essere prevista la comparsa di reazione allergica
7 8 IFOSFAMIDE MELFALAN METHOTREXATE MITOXANTRONE VINBLASTINA VINCRISTINA THIOTEPA	Lavare abbondantemente con acqua

b. Procedura di emergenza in caso di rottura del contenitore fuori cappa

- Kit di emergenza

Deve contenere:

1 mascherina rigida a conchiglia al carbone attivo

1 paio di occhiali di protezione

1 paio di guanti in PVC

1 paio di guanti di gomma

2 telini assorbenti e compresse di garza

1 septobox

1 paletta a perdere

1 flacone di sapone liquido.

Procedura

1) Indossare camice, mascherina, occhiali di protezione e guanti (prima quelli in PVC; quindi quelli in gomma).
2) Assorbire il liquido versatosi con telini assorbenti.
3) Raccogliere i frammenti di vetro (se si è versata della polvere, pulire con telino UMIDO).
4) Lavare l'area contaminata con abbondante quantità di detergente (sapone e non soluzione germicida) oppure con ipoclorito di sodio 5%.
5) Riporre guanti, camice, telini, ecc. negli appositi contenitori per rifiuti speciali.
6) Notificare l'incidente.

Capitolo decimo: La gestione dei rifiuti contaminati da farmaci antiblastici

Le normative di riferimento per la raccolta e lo smaltimento dei rifiuti sono il D.Lgvo 22 del 05.02.1997, che prende in considerazione tutte le tipologie di rifiuti, ed il D.M. 219 del 26.06.2000 relativo al regolamento recante la disciplina per la gestione dei rifiuti sanitari. L'art. 2 del D.M. 219 definisce la classificazione dei rifiuti, stabilendone la differenziazione in varie tipologie. Tra questi, vengono identificati i "rifiuti sanitari che richiedono particolari sistemi di gestione". A questa categoria appartengono i farmaci scaduti o inutilizzabili compresi i farmaci ed i materiali antiblastici per uso umano o veterinario".

Per tale tipologia di rifiuti è prevista una gestione simile ai rifiuti pericolosi a rischio infettivo con successivo incenerimento. Da un punto di vista pratico, in linea con le indicazioni fornite dalla Regione Piemonte, i rifiuti derivanti da contaminazione con farmaci antiblastici devono:

- essere raccolti in contenitori rigidi, come quelli per i rifiuti pericolosi a rischio infettivo, contrassegnato da apposita etichettatura
- i contenitori devono essere chiusi per impedirne la fuoriuscita di contenuto
- la raccolta deve essere giornaliera
- il deposito temporaneo deve essere posto in luogo ben definito ed identificabile

Bibliografia

1. Alessio L, Apostoli P, Draicchio F, et al. Prevenzione dei rischi da esposizione professionale a chemioterapici antiblastici. Documento di Consenso. Med. Lav. 1996; 87 (3): 194-200.
2. Documento di Linee Guida per la prevenzione dei rischi derivanti dall'uso di chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario G.U. del 7.10.99.
3. Goffredo F.: Linee Guida SIFO: Terapie Antiblastiche: aspetti farmaceutici dell'allestimento. Il Pensiero Scientifico Editore, 1998.
4. Quapos 2000. IFAHS e. V.
5. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K and Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. Journal of occupational and Enviromental Medicine 1999; 41 (8) 632-638.
6. Connor TH, Anderson R.W, et al. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer centres in United States and Canada. Am. J. Health Syst. Pharm. 1999; 56: 1427-1432.
7. Minoia C, Turci R, et al. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the enviromental and biological monitoring of health care personnel exposed to cyclophaosphamide and iphosphamide. Rapid communication in Massa Spectrometry. 1998; 12: 1485-1493.
8. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenetic risk to humans. Lyon France, 1990.
9. Merler E, Villa L, Lucchini R. Effetti patologici causati da chemioterapici antiblastici nei lavoratori addetti alla loro produzione, preparazione o somministrazione. Med. Lav 1996; 87 (3): 207-21.

8\. *Sessink, Mary Ann and Stefan Ryden. Evaluation of the PhaSeal Hazardous Drug containment system. Hosp. Pharm-1999: 34: 1311-1317.*

9\. Apostoli P, Draicchio F,Goffredo F,Goggi E, Micheloni G, Minguzzi M, Minoia C, Villa L, Alessio L. Sintesi delle indicazioni per una razionale applicazione delle Linee Guida Ministeriali sulla prevenzione dei rischi occupazionali nella manipolazione dei Chemioterapici Antiblastici.

10\. Johan Vandenbroucke, Hugo Robays. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. J Oncol. Pharm Practice (2001): 6, 146-152.

11\. T.H. Connor, R.W. Anderson, P.J. Sessink Effectiveness of a closed-system device in cointaining surface contamination

with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. Am J Health-Syst Pharm. 2002; 59:68-72.
12. D.Lgvo 22 del 05.02.1997.
13. D.M. 219 del 26.06.2000.
14. La gestione dei rifiuti prodotti nelle strutture sanitarie, volume edito dall'Assessorato all'Ambiente della Regione Piemonte - Collana ambiente, anno 2001

Appendice

Gruppo di Lavoro sulla Sicurezza in Oncologia: O. Argentero, R. Becarelli, C. Ferrero Poschetto, F. Goffredo, C. Marsaglia, M. Merlano, C. Mineccia, C. Molon.

Introduzione

Su mandato della Commissione Oncologica Regionale (C.O.R.), nel luglio 1998, venne costituito il Gruppo di Lavoro sulla Sicurezza in Oncologia.

Il Gruppo è caratterizzato da un'estrazione di tipo multidisciplinare, appartenendo i vari componenti a diverse categorie professionali.

La sicurezza dell'utilizzo dei farmaci chemioterapici antiblastici (CTA) investe, infatti, molteplici aspetti dell'organizzazione ospedaliera.

Obiettivo primario del Gruppo è stato quello di giungere alla formulazione di Linee Guida che tutelino coloro che manipolano i farmaci CTA in ambito sanitario.

Nel corso della sua attività il Gruppo di lavoro si è preoccupato di esprimere le proprie valutazioni su un altro importante documento (ndr. prima della sua pubblicazione sulla G.U. del 7.10.99, la bozza del Documento di Linee Guida venne inviato alle regioni per i commenti e le osservazioni). Queste valutazioni integrano e in parte modificano tale Documento e, riformulate, diventano espressione delle conclusioni a cui il Gruppo di Lavoro è giunto.

Le modifiche apportate al sopracitato Documento sottolineano i seguenti aspetti:

1. La centralizzazione dell'attività di manipolazione dei farmaci CTA (preparazione e somministrazione) in un'unica unità, che deve essere affidata per le rispettive competenze ai servizi di Oncologia ed Ematologia ed alla farmacia Ospedaliera, aspetto tra l'altro presente già nel Documento di Consenso ISPESL del 1995.

2. L'utilizzo della cabina a flusso laminare verticale (e non cappa chimica), in quanto la sola in grado di assicurare un prodotto di adeguata qualità per il paziente e sicurezza per gli operatori (poi definito nel documento del marzo '98).
3. Il divieto di preparare i farmaci CTA in ambiente non protetto.
4. Scoraggiare l'inattivazione chimica dei residui perché poco praticabile e favorire la ricerca di nuove tecniche di smaltimento degli stessi.

Requisiti minimi

Il Gruppo di Lavoro ha dibattuto al suo interno la possibilità di individuare dei requisiti operativi minimi. Tuttavia, pur rendendosi conto che l'applicazione delle norme richiede in alcune realtà una riorganizzazione dei servizi e dei reparti, è giunto alla conclusione che, trattandosi di salute e sicurezza, è possibile solo fissare criteri ottimali.

Osservatorio Regionale degli esposti

Si raccomanda non solo l'attivazione del registro del personale esposto presso le singole istituzioni, come previsto dal D.Lgvo 626, ex art.70, ma anche la periodica trasmissione dei dati raccolti od un osservatorio regionale ad hoc, che tenga conto, ai fini di una verifica e confronto sull'adozione delle procedure indicate, programmmazione e studi epidemiologici:

- delle caratteristiche generali della struttura;
- del numero degli esposti;
- della qualifica, mansioni, anzianità lavorativa nella mansione specifica degli operatori;
- del tipo di farmaci manipolati, quantità, forme farmaceutiche utilizzate, tempi di esposizione;
- delle procedure adottate;
- dei presidi utilizzati;

Il registro fornirebbe altresì un dato più preciso della situazione regionale.

Controlli sanitari

Il Gruppo di Lavoro si è fatto carico di individuare in ambito regionale i centri in grado di effettuare test specifici ambientali e biologici, allo scopo di rendere di più facile attuazione quanto indicato dalle Linee Guida. I componenti del Gruppo si riservano di instaurare rapporti di collaborazione con altri centri extraregionali, che stanno a loro volta elaborando metodiche di analisi analoghe, allo scopo di armonizzare le procedure di sorveglianza sanitaria che si suggerisce vengano definite in una fase successiva.

1. Premessa

Il Decreto Legislativo n. 626 del 19/09/94 considera essenziale in ambito preventivo l'identificazione e misurazione dei rischi negli ambienti di lavoro. Nel settore sanitario è di particolare rilevanza la valutazione dei possibili effetti esercitati dai chemioterapici antiblastici sulla salute dei soggetti professionalmente esposti.

Nonostante numerosi chemioterapici antiblastici siano stati riconosciuti dalla IARC (International Agency for Research on Cancer) e dalla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale e da altre autorevoli agenzie internazionali come sostanze cancerogene o probabilmente cancerogene per l'uomo, a queste sostanze non si applicano le norme del Titolo VII del D.Lgs. 626/94 “Protezione da agenti cancerogeni”. Infatti, trattandosi di farmaci, non sono sottoposti alle disposizioni previste dalla Direttiva 67/548/CEE e quindi non è loro attribuibile la menzione R45 “Può provocare il cancro” o la menzione R49 “Può provocare il cancro per inalazione”.

Su segnalazione dell'ISPESL, nel dicembre 1995, la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale ha raccomandato “l'inclusione nell'allegato VIII del D.Lgs. 626/94 delle attività di preparazione, impiego e smaltimento di farmaci antiblastici ai fini di trattamento terapeutico”.

Nella tabella 1 è riportato un elenco dei chemioterapici antiblastici che sono stati classificati dalla IARC nel gruppo Cancerogeni certi per l'uomo e nel gruppo Cancerogeni probabili per l'uomo. L'Agenzia è arrivata a queste definizioni prevalentemente attraverso la valutazione del rischio di “secondo tumore” che nei pazienti trattati con chemioterapici antiblastici può aumentare con l'aumento della sopravvivenza. Nei pazienti trattati per neoplasia, è stato documentato lo sviluppo di tumori secondari non correlati con la patologia primitiva (es.: aumentata incidenza rispetto all'atteso di leucemie acute mieloidi in soggetti con tumori solidi). Questo elenco è stato recentemente aggiornato dalla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

Gli effetti su soggetti professionalmente esposti sono di difficile dimostrazione. In soggetti di sesso femminile, gli studi disponibili suggeriscono la presenza di un'associazione causale tra aumentata abortività durante il primo trimestre di gravidanza o malformazioni e manipolazione di farmaci antiblastici senza l'adozione di adeguate misure preventive. Gli effetti citogenetici nei linfociti (frequenza di aberrazioni cromosomiche, di scambi tra cromatidi fratelli e di mocronuclei), quali indicatori di effetti biologici precoci della esposizione a sostanze mutagene/cancerogene sono tra i più studiati per

la valutazione di gruppi a rischio. Tuttavia al momento non sono disponibili risultati univoci. Ciò è verosimilmente dovuto a differenti situazioni di esposizione studiate e a problematiche di tipo metodologico.

I dati di mortalità per tumore nei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici sono ancora oggi insufficienti per valutare un eventuale aumento del rischio di sviluppare neoplasie a causa dell'esposizione.

2. Valutazione della esposizione

L'assorbimento dei chemioterapici antiblastici può avvenire per inalazione o attraverso la cute e le mucose quando si verifichi un contatto prolungato direttamente con i farmaci o con superfici ed indumenti da lavoro contaminati. Le procedure di monitoraggio ambientale e biologico attualmente disponibili per quantificare l'esposizione risultano però, per quanto riguarda la manipolazione dei farmaci antiblastici, difficilmente applicabili per i seguenti motivi:

- campionamento ambientale (misurazione su campioni di aria) poco significativo;
- misure di contaminazione superficiale insufficienti per una stima dell'esposizione, anche se molto utili per la verifica della qualità delle procedure e dei mezzi di sicurezza;
- misure su matrici biologiche (urine, sangue) difficili a causa della scarsa sensibilità degli strumenti analitici alle bassissime dosi comunemente assorbibili durante le normali attività lavorative;
- tecniche analitiche non ancora definitivamente validate;
- elevato costo delle misurazioni.

La valutazione dell'esposizione è affidata pertanto alla raccolta (effettuata attraverso sopralluoghi conoscitivi da parte del Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione e del Medico Competente) ed elaborazione di informazioni relative a:

- modalità operative (caratteristiche delle lavorazioni, loro durata e frequenza);
- carichi di lavoro (quantitativi utilizzati dal singolo lavoratore);
- presidi preventivi ambientali e personali;
- condizioni igieniche dei locali adibiti alla preparazione e somministrazione dei farmaci.

La valutazione dell'esposizione, che deve essere effettuata per tutte le situazioni lavorative in cui si usano chemioterapici antiblastici, deve prevedere l'impiego di una metodologia standardizzata per la raccolta delle informazioni che deve essere applicata dal Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione e dal Medico Competente.

A questo proposito è auspicabile l'impiego, a livello nazionale, di sistemi di rilevazione tra loro confrontabili, articolati in sezioni dedicate ad ambiente, modalità di lavoro, personale impiegato, farmaci utilizzati. Le informazioni raccolte permetteranno una classificazione delle diverse realtà ed attività lavorative attraverso l'elaborazione di indici orientativi di esposizione.

Sulla base di questi indici dovranno essere attuate, se necessarie, misure preventive immediate o avviate ulteriori procedure per la misurazione dei chemioterapici antiblastici su matrici ambientali e/o biologiche.

Allo stato attuale delle conoscenze, alcuni farmaci possono essere utilizzati come indicatori:

- ciclofosfamide
- 5-fluorouracile
- composti di coordinazione del platino.

La scala di priorità da seguire per la misurazione dei chemioterapici antiblastici è la seguente:

1. misure su materiale prelevato da superfici
2. misure su materiale biologico
3. misure atmosferiche (in particolare per la messa a punto di sistemi di aspirazione e ricambio nell'aria).

La scelta dei criteri e dei metodi più idonei per tutti i tipi di valutazione indicati dovrà essere periodicamente adeguata agli aggiornamenti tecnici e scientifici della Medicina del Lavoro e dell'Igiene industriale.

3. Sorveglianza sanitaria

La sorveglianza sanitaria deve tenere conto che i farmaci antiblastici, in particolare gli agenti alchilanti, sono composti citotossici potenzialmente cancerogeni e possono causare effetti negativi sulla riproduzione in soggetti professionalmente esposti. Sono stati inoltre descritti effetti irritativi ed allergici a carico della cute, delle mucose oculari e dell'apparato respiratorio, perdita di capelli e peli, nausea, cefalea, vertigini, epatopatie ad impronta citolitica. Non sono attualmente disponibili test per verificare condizioni di ipersuscettibilità ed effetti biologici precoci a livello individuale.

Situazioni di suscettibilità individuale

Esistono situazioni patologiche, congenite o acquisite, che potrebbero costituire condizioni di particolare suscettibilità o che potrebbero essere aggravate dall'esposizione professionale ad antiblastici e che pertanto devono essere attentamente valutate sia in fase di accertamenti preventivi (pre-esposizione) che di accertamenti periodici (durante l'esposizione).

Sono da considerare con particolare attenzione le seguenti situazioni:

talassemie, emoglobinopatie, carenza da G6PD eritrocitaria;

- anemie, leucopenie e piastrinopenie di ogni origine;
- immunodeficienze congenite o acquisite;
- alterazioni della funzionalità epatica o renale;
- pregressa esposizione professionale a radiazioni ionizzanti o a sostanze cancerogene;
- precedenti terapie capaci di indurre ipoplasia midollare, in particolare trattamenti con farmaci antiblastici o con radiazioni ionizzanti;

La condizione di gravidanza e allattamento impone l'allontanamento dalle aree di preparazione e somministrazione e da qualunque altra area che esponga il rischio di contaminazione

Sorveglianza sanitaria

La sorveglianza sanitaria si basa sulle seguenti indagini:

- anamnesi fisiologica;
- anamnesi patologica remota e prossima;
- anamnesi lavorativa;
- esame obiettivo, con particolare valutazione della cute e degli annessi;
- esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, conteggio delle piastrine e reticolociti;
- esame urine:
- test di funzionalità epatica e renale.

Ulteriori accertamenti potranno essere previsti sulla base dei dati clinici. Studi citogenetici a livello individuale, in particolare la determinazione della frequenza di aberrazioni cromosomiche in linfociti periferici, sono proponibili solo in situazioni eccezionali e a scopo di ricerca a giudizio del medico competente: la frequenza delle visite e/o di indagini strumentali deve essere stabilita in funzione dell'entità dell'esposizione e del giudizio del medico competente

Giudizio di idoneità alla mansione specifica.

Quando il lavoratore presenti una situazione patologica, anche non connessa con l'attività lavorativa, ma che possa essere da questa aggravata, si dovrà valutare l'opportunità di disporre un allontanamento temporaneo o definitivo dalla

mansione specifica. La formulazione del giudizio di idoneità specifica non può comunque prescindere dalla valutazione della esposizione.

4. Misure di prevenzione

È necessario che l'esposizione professionale a chemioterapici antiblastici sia mantenuta entro i livelli più bassi possibile (principio "ALARA", as low as reasonably achievable, utilizzato in passato nei confronti delle radiazioni ionizzanti).

4.1 Sorgenti di esposizioni

Negli ambienti di lavoro l'assorbimento può avvenire principalmente per via inalatoria o percutanea. Le altre vie di penetrazione nell'organismo, come ad esempio per via oculare, dovuta a spruzzi, e per via digestiva, dovuta ad ingestione di cibi contaminati sono occasionali e dovute ad incidenti. L'esposizione professionale a questi farmaci può coinvolgere differenti categorie di lavoratori e può verificarsi durante le diverse fasi della manipolazione.

4.1.1 Immagazzinamento

Le confezioni di farmaci non integre possono provocare esposizione degli operatori addetti al ricevimento e allo stoccaggio in farmacia e nei reparti oncologici.

Le confezioni devono essere adeguatamente stoccate al fine di evitare cadute accidentali.

4.1.2 Preparazione

Molti farmaci devono essere manipolati prima della somministrazione al paziente; il rischio di formazione di aerosoli per nebulizzazione e di spandimenti durante le fasi di:

- apertura della fiala;
- estrazione dell'ago dal flacone;
- trasferimento del farmaco dal flacone alla siringa o alla fleboclisi;
- espulsione di aria dalla siringa per il dosaggio del farmaco.

4.1.3 Somministrazione

Il contatto cutaneo si può verificare soprattutto nel corso delle operazioni di somministrazione a causa di stravasi di liquido dai deflussori, dai flaconi e dalle connessioni ma anche durante le fasi di preparazione.

4.1.4 Smaltimento

- materiali residui utilizzati nella preparazione e nella somministrazione quali flaconi, siringhe, ecc...
- mezzi protettivi individuali;
- filtri delle cappe dopo la rimozione;
- letterecci contaminati dagli escreti dei pazienti sottoposti a trattamento;
- urine dei pazienti trattati.

4.1.5 Manutenzione delle cappe

L'esposizione professionale può verificarsi durante la pulizia delle cappe e la rimozione dei filtri ad opera di personale tecnico specializzato.

4.2 Centralizzazione delle strutture e delle attività

Il potenziale assorbimento dovuto alla esposizione a chemioterapici antiblastici può essere sensibilmente ridotto adottando specifiche misure preventive che riguardano in particolare la centralizzazione delle strutture e delle attività.

4.2.1 Centralizzazione delle strutture

Al fine di garantire un adeguato sistema di protezione per i soggetti che impiegano professionalmente queste sostanze negli ambienti sanitari, è opportuno prevedere la istituzione di una specifica “U.MA.C.A.” (Unità Manipolazione Chemioterapici Antiblastici) ai cui componenti affidare l'intero ciclo lavorativo: preparazione, trasporto, somministrazione, smaltimento, eliminazione degli escreti contaminati, manutenzione degli impianti.

La U.MA.C.A. deve essere:

- CENTRALIZZATA: per impedire lo svolgimento senza controllo di attività a rischio, realizzando nel contempo un non trascurabile risparmio economico.
- ISOLATA: in modo che, anche strutturalmente, risulti circoscritta e ben identificabile rispetto al restante ambiente sanitario.
- CHIUSA: per cui i materiali utilizzati nella manipolazione possano essere depositati in un unico luogo, dal quale si possano recuperare con la garanzia di un rapido e totale smaltimento e del soddisfacimento dei criteri di prevenzione e di protezione ambientale.

• PROTETTA: per consentire l'accesso solo personale sanitario autorizzato.

• SEGNALATA: con appositi segnali di rischio.

In ogni caso la condizione essenziale è che le attività vengano centralizzate in Unità di manipolazione di Chemioterapici antiblastici e svolte in locali adeguatamente predisposti a cui possa accedere solo personale sanitario autorizzato. Le Unità, contrassegnate da apposite indicazioni di pericolo, devono essere gestite per le rispettive competenze dalla Farmacia e dai Servizi di Oncologia Medica ed Ematologia.

4.2.2 Centralizzazione delle attività

Il personale della U.MA.C.A. dovrà essere specificatamente formato:

Oncologi medici o Ematologi, Farmacisti, Infermieri, tecnici di Farmacia o di Laboratorio, Ausiliari, Manutentori delle cappe e Addetti alle pulizie. Dovrà essere opportunamente munito di cartellino di identificazione recante il simbolo di sicurezza. Sarà in tal modo soddisfatto il criterio di protezione dei lavoratori che non sono specificamente addetti a queste attività. Tutto il personale dovrà partecipare ad attività periodiche di formazione ed informazione e dovrà essere sottoposto a programmi di sorveglianza sanitaria.

4.3 Caratteristiche dei locali

I locali adibiti a immagazzinamento, preparazione e somministrazione devono rispondere in generale a quanto previsto dal titolo II del D.Lgs. 626/94 e del D.P.R. 303/19.6.56.

4.3.1 Immagazzinamento

I locali specificamente destinati Immagazzinamento dei chemioterapici antiblastici devono avere:

•idonei sistemi di aerazione;

•pavimenti in materiale plastico facilmente lavabile.

4.3.2 Preparazione

I locali riservati alla preparazione dei chemioterapici antiblastici devono essere dotati di pavimento e pareti rivestite fino ad opportune altezze da materiale facilmente lavabile (ad esempio PVC elettrosaldato munito di sguscio agli angoli). È opportuno poter disporre di una stanza filtro al fine di mantenere maggiormente isolato il locale di preparazione dagli altri locali. L'ambiente deve essere mantenuto, se possibile, in depressione rispetto all'esterno, in modo da evitare

eventuali contaminazioni. Le porte di accesso dovrebbero essere del tipo a battente con apertura verso l'esterno, al fine di mantenere la depressione. Il locale deve inoltre essere protetto da turbolenze d'aria che potrebbero vanificare le misure di sicurezza. All'interno della stanza deve essere previsto un "punto di decontaminazione" costituito da un lavandino a pedale e da un lavaocchi di sicurezza. La soluzione ideale sarebbe un apposito box o servizio con accesso alla stanza. È preferibile un sistema di condizionamento separato dall'impianto centralizzato. In caso di condizionamento centralizzato, la stanza dovrebbe essere munita di sistema di esclusione a pulsante del condizionamento stesso da azionare in caso di accidentali spandimenti di farmaci allo stato di polveri. La velocità dell'aria immessa dall'impianto non dovrebbe superare 0.15 m/sec e i ricambi d'aria nel locale non dovrebbero essere inferiori ai 6 vol. di aria primaria per ora. Nella stanza è opportuno installare un pulsante per i casi di emergenza e predisporre un sistema viva voce evitando la presenza di un telefono tradizionale.

All'interno della stanza filtro o del locale in cui si opera dovranno essere conservati i mezzi protettivi individuali e i mezzi di sicurezza da impiegare in caso di spandimenti accidentali (maschere, camici monouso, soluzione di ipoclorito di sodio al 10% per la neutralizzazione chimica).

La soluzione ottimale è rappresentata da un sistema con labirinto obbligato di docce ed ambiente filtro per gli indumenti da lavoro. Tuttavia può essere sufficiente la presenza di una doccia per le emergenze.

4.3.3 Somministrazione

I locali in cui avviene la somministrazione di chemioterapici antiblastici devono avere:

- idonei sistemi di aerazione
- pavimenti in materiale plastico facilmente lavabile
- locale doccia, lavaocchi e un idoneo lavabo devono essere nelle immediate vicinanze.

4.4 Sistemi di prevenzione ambientale

4.4 1 Cappe

La preparazione dei chemioterapici antiblastici deve essere eseguita sotto cappe posizionate lontano da fonti di calore e da eventuali correnti d'aria. La cappa consigliata è quella a flusso laminare verticale di classe II, nella quale il flusso d'aria, diretto dall'alto verso il basso, stabilisce una barriera fra l'interno della cappa e l'operatore. Questo tipo di cappa,

integrata da appositi filtri ad alta efficienza e da sistemi di espulsione all'esterno dell'aria filtrata, garantisce il mantenimento di un ambiente di lavoro igienicamente controllato e una protezione sicura per il personale. Sono assolutamente da evitare le cappe a flusso laminare orizzontale che garantiscono un ambiente di lavoro igienicamente controllato. Ai fini della sicurezza degli operatori potrebbe essere sufficiente una cappa chimica; tuttavia, poiché non garantisce altrettanta sicurezza per il prodotto destinato al paziente, se ne sconsiglia l'utilizzo.
Vanno in ogni caso rispettate le norme di buona tecnica relativa all'uso delle cappe.

4.5 Mezzi protettivi individuali

È indispensabile durante la manipolazione di chemioterapici antiblastici indossare i seguenti mezzi protettivi individuali monouso.

4.5 1 Guanti

Non esistono guanti capaci di garantire una impermeabilità assoluta a tutti i farmaci ed una lunga resistenza nel tempo. L'unica raccomandazione significativa è quella di usare un doppio paio di guanti, cambiarli al massimo dopo 30 minuti e fare un adeguato lavaggio delle mani ad ogni ricambio. I guanti devono essere cambiati anche quando si verifica uno spandimento o una lacerazione accidentali.
Vanno preferiti guanti in lattice di tipo chirurgico durante le mansioni che richiedono il rispetto di condizioni di sterilità, e guanti in lattice da laboratorio per altre attività. I guanti devono essere privi di polvere lubrificante, sufficientemente spessi e sufficientemente lunghi.
Si fa presente che esistono in commercio guanti in lattice, specifici per la preparazione dei farmaci chemioterapici antiblastici. Allo scopo di semplificarne l'utilizzo, non si ritiene opportuno scendere in dettagli sui singoli farmaci e tuttavia non risulta che il PVC possa essere utilizzato manipolando il methotrexate.

4.5 2 Camici

Si consiglia l'utilizzo di camici monouso di tipo chirurgico a maniche lunghe con polsino a manicotto di elastico o maglia in modo da permettere che i guanti aderiscano sopra il camice stesso.
Il camice deve essere in T.N.T. (tessuto non tessuto) e non di stoffa. I camici da usare devono essere muniti di rinforzo davanti e sugli avambracci. I rinforzi non sono invece necessari per le operazioni di somministrazione in quanto la somministrazione risulta essere una fase altrettanto pericolosa.

4.5 3 Maschere, cuffie ed occhiali protettivi

È consigliabile l'uso di maschere a conchiglia, appartenenti alla classe di protezione FFP2S, con omologazione secondo la norma europea EN 149, conformi alla Direttiva CEE 686/86 recepita dal D.Lgs. 475 del 4/12/1992. Le maschere di tipo chirurgico non garantiscono infatti una sufficiente protezione. Gli occhiali devono essere dotati di protezione laterale. Maschere e occhaili non sono necessari durante il lavoro sotto cappa a flusso laminare verticale. Cuffie monouso in T.N.T. devono essere utilizzate per proteggere i capelli da possibili contaminazioni.

4.6 Tecniche di lavoro

Allo scopo di ridurre l'esposizione a chemioterapici antiblastici a livelli minimi è necessario che gli operatori adottino comportamenti preventivi prestabiliti, durante le varie fasi della manipolazione.

4.6 1 Operazioni di preparazione dei farmaci

a) I mezzi protettivi individuali vanno indossati e tolti possibilmente in un ambiente filtro attiguo al locale riservato alla preparazione.
b) Non è consentito bere, mangiare, fumare, truccarsi, masticare chewing-gum durante le operazioni di manipolazione e comunque all'interno dei locali.
c) Il piano di lavoro della cappa va decontaminato alla fine dell'attività con un detergente ad alto pH o comunque con un prodotto compatibile con il materiale di cui è costituita la cappa.
d) Tutto l'occorrente per la preparazione va posizionato sotto la cappa prima di iniziare il lavoro e le operazioni di manipolazione vanno effettuate al centro della cappa.
e) Nella ricostituzione dei farmaci liofilizzati, per evitare spandimenti e nebulizzazioni, è opportuno utilizzare siringhe con attacco Luer Lock.
f) Nella preparazione dei farmaci già contenuti in forma di soluti nelle fiale, la manovra di apertura delle fiale deve essere attuata dopo aver verificato che non sia rimasto liquido nella parte superiore e avvolgendo il collo della fiala con una garza sterile. L'apertura delle fiale deve essere attuata mediante movimenti delle mani rivolti verso l'esterno.
g) Nelle manovre di espulsione dell'aria dalla siringa e dosaggio del farmaco, l'ago va protetto con garza sterile, onde evitare la contaminazione dell'operatore in caso di fuoriuscita del farmaco. Il farmaco dosato va introdotto nel flacone o nella sacca da fleboclisi perforando la parte centrale della membrana del tappo. Nel rimuovere la siringa

dal flacone, il punto di fuoriuscita dell'ago va protetto con una garza onde evitare spandimenti.

h) Il deflussore va riempito previamente con una soluzione compatibile con il farmaco.

Il tubo di collegamento del deflussore, una volta applicato al flacone per fleboclisi, va protetto con una garza sterile all'estremità a valle, chiusa con dispositivo Luer Lock, onde evitare la fuoriuscita del farmaco.

4.6 2 Trasporto dei farmaci preparati

Il trasporto dei farmaci preparati deve essere effettuato su vassoi a bordi rialzati. Per tragitti lunghi i contenuti, sia siringhe che flaconi che sacche per fleboclisi, dovranno essere immessi in recipienti a tenuta che permettano di controllare eventuali fuoriuscite di citostatico in caso di cadute o versamenti accidentali.

4.6 3 Operazioni di somministrazione dei farmaci

Nella somministrazione per via endovenosa, occorre posizionare un telino tra il deflussore e il braccio del paziente, impermeabile nella parte inferiore per evitare spandimenti sulle superfici o sui letterecci. La eventuale addizione di chemioterapici antiblastici deve avvenire tramite deflussore dotato di un raccordo ad "y", posizionando garze sterili attorno al raccordo stesso. Nella somministrazione per via orale, estrarre le compresse dal flacone facendole scivolare direttamente in un contenitore destinato al paziente. Se le compresse sono contenute in blister, la compressione dell'involucro per estrarre la capsula va fatta direttamente nel contenitore per il paziente.

4.6 4 Operazioni di manutenzione delle cappe e pulizia dei locali

Il locale, al momento della sostituzione dei filtri, dovrà essere completamente isolato e, se possibile, il sistema di condizionamento dovrà essere spento. L'addetto dovrà essere dotato di tute monouso con cappuccio in T.N.T., maschera facciale a cartuccia o con aspirazione forzata di aria filtrata su carbone, guanti, soprascarpe monouso. Il filtro che dovrà essere montato possibilmente in modo da permettere nella rimozione la tecnica del Bag-Out, verrà messo in sicurezza con un sistema a doppio sacco chiuso ermeticamente e inviato a smaltimento. Guanti, soprascarpe e tute saranno chiusi, all'interno della stanza, in apposito sacco e inviati allo smaltimento. Terminata l'operazione potrà essere riattivato il sistema di condizionamento e la stanza dovrà restare chiusa per almeno 30 minuti in modo da garantire un efficare ricambio d'aria nell'ambiente.

La pulizia deve essere a umido, deve partire dal luogo meno contaminato a quello più contaminato.

Si raccomanda di usare detergenti a pH elevato (sapone di marsiglia e ipoclorito di sodio). Gli accessori e il materiale per la pulizia devono essere utilizzati solo nei locali di manipolazione.
Il personale addetto alle pulizie dei locali adibiti a trattamento e preparazione, e dei servizi igienici utilizzati dai pazienti trattati dovrà avere un'adeguata preparazione; dovrà inoltre essere dotato di guanti, maschera del tipo FFP2S norma CEE EN 149 durante la pulizia dei servizi igienici e calzari monouso.

4.6 5 Contaminazioni accidentali

Ogni contaminazione accidentale deve essere segnalata al Medico Competente, al Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione e alla Direzione Sanitaria.
In caso di contatto accidentale del farmaco con la cute l'operatore dovrà lavare accuratamente la parte contaminata, utilizzando abbondante acqua e sapone, eventualmente applicando antidoti, quindi consultare il medico. In caso di contaminazione degli occhi è necessario lavarli accuratamente per almeno 15 minuti con acqua o soluzione fisiologica mediante l'utilizzo degli appositi dispositivi lavaocchi.

4.7 Smaltimento

Tutti i materiali residui dalle operazioni di manipolazione dei chemioterapici antiblastici (mezzi protettivi individuali monouso, telini assorbenti monouso, bacinelle, garze, cotone, fiale, flaconi, siringhe, deflussori, residui di farmaci non utilizzati, raccordi) devono essere considerati rifiuti speciali ospedalieri.
Quasi tutti i chemioterapici antiblastici sono sensibili al processo di termoossidazione (incenerimento), per temperature intorno ai 1000/1200°C. La termoossidazione, pur distruggendo la molecola principale della sostanza, può comunque dare origine a derivati di combustione che conservano attività mutagena. Sarebbe pertanto preferibile effettuare un trattamento di inattivazione chimica prima di inviare il prodotto ad incenerimento.
Tuttavia, poiché il personale nelle unità ospedaliere non è normalmente preparato ad effettuare reazioni chimiche e considerato che i residui dei farmaci chemioterapici antiblastici sono in quantità contenute, l'inattivazione chimica non appare applicabile allo stato attuale.
I filtri delle cappe, dopo la rimozione, devono essere riposti in sistemi a doppio involucro, considerati come tossico-nocivi, sottoposti ad inattivazione e quindi smaltiti.

4.8 Misure transitorie

L'istituzione della U.MA.CA e le misure di prevenzione descritte rappresentano l'obiettivo che le Aziende Sanitarie dovranno raggiungere per poter effettuare in condizioni di sicurezza il trattamento di pazienti affetti da tumore. I tempi necessari per l'attuazione dovranno essere ridotti al minimo. In questo periodo dovrà essere intensificata la protezione individuale dei lavoratori e l'organizzazione del lavoro dovrà limitare il più possibile l'esposizione. In particolare dovranno essere identificate figure professionali cui affidare la responsabilità della gestione clinica e delle procedure di preparazione. Dovranno altresì essere individuati locali da adibire esclusivamente a questo tipo di attività che dovranno essere sottoposti ad accurate decontaminazioni e pulizia con periodicità ravvicinata in funzione del loro utilizzo. Apposite segnalazioni dovranno permettere l'identificazione di questi locali, ai quali potrà accedere solo il personale specificamente addetto e adeguatamente informato.

Queste precauzioni non possono comunque considerarsi a lungo termine sostitutive di provvedimenti strutturali indicati.

4.9 Conclusioni

Al fine di ottemperare a quanto disposto dal D.Lgs. 626/94 le Aziende Sanitarie dovranno assicurare quanto esposto nei precedenti capitoli ed in particolare:

1. Predisposizione di adeguati locali per la manipolazione e la fornitura dei mezzi protettivi ambientali e personali;
2. Identificazione del personale professionalmente esposto;
3. Preparazione di un regolamento che dovrà far parte della normativa in tema di tutela della salute dei lavoratori, predisposto dal Direttore Generale;
4. Programmazione di attività di formazione ed informazione anche con uso di manuali in cui siano codificate in maniera chiara e precisa le procedure da adottare;
5. Istituzione di un registro degli esposti.

I lavoratori destinati alla manipolazione dei chemioterapici antiblastici avranno l'obbligo della osservanza scrupolosa delle raccomandazioni sopra formulate e della partecipazione ai programmi di educazione e sorveglianza sanitaria.

5. Informazione e formazione del personale

Per ottenere elevati standard di sicurezza e prevenzione per il personale esposto a chemioterapici antiblastici è necessario che i lavoratori esposti siano adeguatamente informati sui rischi, sulle corrette modalità di manipolazione dei farmaci

antiblastici e dei materiali contaminati, sull'uso delle cappe, dei mezzi protettivi individuali, sul significato del monitoraggio ambientale e della sorveglianza sanitaria. Adeguati programmi di formazione devono essere attuati prima dell'inizio delle attività che determinano l'esposizione e con successiva periodicità, con verifica dell'apprendimento. Il D.Lgs. 626/94 (art. 21 e 22) introduce l'obbligo dell'informazione e della formazione dei lavoratori che rientra tra i compiti del Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione e del Medico Competente.
Si evidenzia pertanto la necessità di dotare gli operatori sanitari di strumenti informativi o formativi adeguati al fine di creare una coscienza responsabile dei rischi negli addetti alla manipolazione di farmaci antiblastici.

Informazione

<u>Destinatari</u>

Medici, Farmacisti Ospedalieri, Infermieri, Tecnici di farmacia o di laboratorio e Personale Ausiliario coinvolti nella preparazione, somministrazione e smaltimento di farmaci antiblastici o che operano in ambienti dove esiste rischio di contaminazione diretta o indiretta (contatto accidentale con residui della preparazione e somministrazione, presenti nell'ambiente di lavoro). La prima attività informativa verrà svolta all'assunzione o in occasione del trasferimento in reparti che operino con farmaci antiblastici.

Informatori

- Responsabile del Servizio Prevenzione e Protezione;
- Medico Competente;
- Altri.

<u>Strumenti</u>

- Seminario Informativo della durata di almeno 4 ore rivolto a tutte le tipologie di operatori da condurre a numero chiuso ed a frequenza mensile fino ad esaurimento della domanda, quindi con cadenza semestrale o annuale;
- Distribuzione di documentazione contenente le informazioni esistenti su cancerogenicità, teratogenicità, altri eventuali rischi, possibilità e modalità di assorbimento accidentale;
- Elenco dei possibili interventi di decontaminazione;
- Aggiornamento quinquennale o in caso di importanti novità sia in termini di nuovi farmaci che di nuovi sistemi di somministrazione come previsto dall'art. 66, comma 3, D.Lgs. 626/94;

- Distribuzione di documentazione contenente le norme vigenti che dovono essere obbligatoriamente seguite da parte del personale;
- Verifica del grado di apprendimento mediante questionario.

Formazione

Destinatari

Medici, Farmacisti Ospedalieri, Infermieri, Tecnici di Farmacia o di Laboratorio e Personale Ausiliario coinvolti nella preparazione, somministrazione e smaltimento di farmaci antiblastici o che operano in ambienti dove esiste rischio di contaminazione diretta o indiretta (contatto accidentale con residui della preparazione e somministrazione, presenti nell'ambiente di lavoro).

Docenti

- Responsabile del Servizio Prevenzione e Protezione
- Medico Competente
- Oncologo Medico
- Farmacista Ospedaliero
- Infermiere Dirigente

Strumenti

- Corso di formazione articolato in 3 fasi ciascuna della durata di 4 ore:

a) didattica formale;

b) parte teorica comprendente l'elenco delle procedure da seguire;

c) prova pratica sotto la guida di personale già esperto e/o di un formatore per piccoli gruppi con uso di audiovisivi.

- Manuale pratico redatto a cura dei formatori per rapida consultazione e per orientamento sui diversi temi.

L'intero corso può essere eseguito in 3 giornate, ma deve esserne prevista la ripetizione nel caso in cui i docenti non ritengano gli operatori adeguatamente formati.

Il corso deve essere seguito da tutti gli operatori, per aggiornamento, a scadenza quinquennale o alla comparsa di importanti novità sia in termini di nuovi farmaci che di nuovi sistemi di somministrazione, come previsto dall'art. 66, comma 3, D.Lgs. 626/94.

Contenuti

Parte teorica:

- aspetti legislativi;
- tossicità dei farmaci;
- manipolazione: prevenzione della contaminazione;
- interventi di decontaminazione;
- corretto smaltimento.

Parte pratica: verifica in ambiente simulato dell'apprendimento relativo ai punti C e D.

Audiovisivi: dimostrazioni sui punti C-D-E.

Corsi di formazione dei formatori

Sedi

- ISPESL, Istituto Superiore di Sanità
- Istituti Universitari di Medicina del Lavoro, di Oncologia e di Farmacologia
- Regioni, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie Locali

Programma

- Parte teorica comprendente l'elenco delle procedure da seguire e la motivazione delle stesse;
- Prova pratica sotto la guida di personale già esperto. Gruppi limitati di discenti, eventualmente con audiovisivi;
- Modalità di trasmissione dell'informazione;
- Valutazione complessiva del grado di apprendimento mediante questionario e colloquio.

Contenuti

Parte teorica:

- aspetti legislativi;
- valutazione dell'esposizione;
- tossicità dei farmaci e meccanismi di cancerogenesi;
- manipolazione: prevenzione della contaminazione;
- interventi di decontaminazione;
- corretto smaltimento.

Parte pratica:

- verifica in ambiente simulato dell'apprendimento relativo ai punti 3, 4 e 5;
- verifica della capacità di trasmissione dell'informazione mediante lezioni simulate.

6. Raccomandazioni

Sviluppo di tecniche di prelievo e analisi, individuazione di centri di riferimento e laboratori certificati.

Il dosaggio dei chemioterapici nelle matrici ambientali e biologiche, la determinazione degli addotti alle proteine e agli acidi nucleici, l'effettuazione di test citogenetici pongono ancora oggi importanti problemi in ordine a sensibilità, specificità, accuratezza. Da qui l'esigenza di individuare alcuni Centri di riferimento nazionali e regionali che, per specificare tecniche analitiche o per tipo di esame, garantiscano:

- Disponibilità di strumenti e tecniche di riferimento;
- Individuazione, messa a punto, validazione dei metodi;
- Orientamento nella scelta dei metodi;
- Promozione della qualità analitica.

Tali Centri, se le specifiche condizioni lo consentiranno, potranno anche garantire, previ accordi con i richiedenti, l'esecuzione diretta di specifici dosaggi su gruppi di esposti.

I Centri di riferimento potranno essere articolati su più laboratori fra loro collegati e potranno essere tra loro coordinati a livello nazionale. L'ISPESL potrà valutare l'opportunità di predisporre linee guida per l'istituzione di una rete dei Centri per garantire, nei limiti del possibile, una omogenea distribuzione a livello nazionale e la non sovrapposizione territoriale o per tipo di attività svolta.

Esiste infine la necessità di collocare i Centri di riferimento nel sistema di certificazione così come delineato dalla normativa comunitaria.

ALLEGATO 1

Tutela della sicurezza e della salute delle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento.

Ai sensi dell'art. 3 della Legge 30/12/71, n. 1204 concernente la tutela delle lavoratrici madri, è vietato adibire a lavori pericolosi, faticosi ed insalubri le lavoratrici durante il periodo di gestazione e fino a 7 mesi dopo il parto. In questo periodo le lavoratrici saranno addette ad altre mansioni.

Il D.P.R. 25/11/76, n. 1026 – regolamento di esecuzione della predetta legge – ha determinato in modo dettagliato tali lavori. L'art. 5 elenca infatti i lavori vietati in quanto faticosi, pericolosi ed insalubri che sono anche quelli vietati dal legislatore ai fini della tutela del lavoro dei fanciulli e degli adolescenti (art. 1 D.P.R. 20/1/76, n. 432). Le suddette disposizioni legislative (D.P.R. 25/11/1976, n. 1026 e D.P.R. 20/1/1976, n. 432) vietano rispettivamente alle donne in gravidanza e ai fanciulli e adolescenti i "Lavori del personale ausiliario per l'assistenza ai malati negli istituti di cura pubblici e privati, compresi i gabinetti di analisi cliniche e microbiologiche e i gabinetti di radiologia".

È stata recepita inoltre, con D.Lgs. 25/11/1996, n. 645, la Direttiva CEE del Consiglio n. 92/85 del 19 ottobre 1992, che prevede l'adozione di misure volte a promuovere il miglioramento della sicurezza e della salute sul lavoro delle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento. La Direttiva citata è adottata nel rispetto delle più generali prescrizioni recate dalla direttiva quadro n. 89/391/CEE, della quale costituisce la decima direttiva particolare. L'articolo 4 del decreto disciplina l'obbligo di valutazione dei rischi da parte del datore di lavoro, con riguardo allo specifico ambito lavorativo. Il datore di lavoro ha inoltre l'obbligo di comunicare alle lavoratrici i risultati delle valutazioni effettuate. L'articolo 5 definisce le misure che il datore di lavoro deve adottare in conseguenza dei risultati della valutazione. In particolare viene previsto che lo stesso, qualora non si versi nell'ambito del divieto di adibizione al lavoro del personale interessato di cui all'art. 3, primo comma, della legge 1204 del 1971, proceda alla modifica delle condizioni o dell'orario di lavoro, ovvero anche all'esonero dal lavoro, a fine di evitare qualunque rischio per la sicurezza delle lavoratrici, nonché del nascituro e del neonato. Va infine considerato che l'allegato 1 del citato D.Lgs. 645 al comma 3, lettera d) riporta i "medicamenti antimitotici" nell'ambito dell'ELENCO NON ESAURIENTE DI AGENTI PROCESSI E CONDIZIONI DI LAVORO DI CUI ALL'ARTICOLO 4.

Nota: La normativa relativa alla tutela della lavoratrice madre e del prodotto del concepimento è stata armonizzata nel D.Lgs. 26 marzo 2001, n. 151 (Testo unico delle disposizioni legislative in materia di tutela e sostegno della maternità e della paternità, a norma dell'art. 15 della Legge 8 marzo 2000, n. 53).

TABELLA 1

Principali chemioterapici antiblastici Cancerogeni per l’uomo

BUTANEDIOLO DIMETANSULFONATO (MYLERAN)

CICLOFOSFAMIDE

CLORAMBUCIL

1(2-CLOROETIL)-3(4-METILCICLOESIL)-1-NITROSUREA (METIL-CCNU)

MELPHALAN

MOPP ed altre miscele contenenti agenti alchilanti

N, N-BIS-(2-CLOROETIL)-2-NAFTILAMINA (CLORNAFAZINA)

TRIS(1-AZIRIDINIL)FOSFINSOLFURO(TIOTEPA)

Probabilmente cancerogeni per l’uomo.

- ADRIAMICINA
- ARACITIDINA
- 1(2-CLOROETIL)-3-CICLOESIL-1-NITROSUREA (CCNU)
- MOSTARDE AZOTATE
- PROCARBAZINA

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Lyon 1994.